

Adolf. Karbowski
4^o Diss. Bochum
1904



Aus dem Institut für Pathologie
der Ruhr-Universität Bochum
Lehrstuhl I (Leiter Prof. Dr. W. Hartung)

Postmortale Untersuchungen an normalen Lungen
und Lungen chronischer Zigarettenraucher

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität zu Bochum

vorgelegt von
Adolf Karbowski
aus Münster
1983

Referent: Prof. Dr. W. A. Becker

Referent: Pol. Doz. Dr. W. Wierich

Korreferent: Prof. Dr. W. Hartung

In Dankbarkeit

meinen Eltern und Schwiegereltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
2.	Modellherstellungen zur Atemmechanik	4
3.	Untersuchungsmethoden	8
4.	Versuchsaufbau und Methode	12
4.1.	Kontinuummechanik und Datenverarbeitung	12
4.2.	Statische Messungen	14
4.2.1.	Die Lungenelastizität	14
4.2.2.	Die elastische Compliance	15
4.3.	Dynamische Messungen	22
4.4.	Flotation und histologische Untersuchung der Lungen	24
5.	Modellgebnisse	28
5.1.	Die Lungenelastizität	28
5.2.	Die elastische Compliance	29
5.3.	Der alveoläre Druck	32
5.4.	Die dynamische Compliance	32
5.5.	Die Strömungsverhältnisse	35
5.6.	Das Strömungsverhaltensdiagramm	38
6.	Diskussion	39
6.1.	Histologische Befunde	39

Dekan: Prof. Dr. B. A. Peskar
Referent: Priv. Doz. Dr. W. Wierich
Korreferent: Prof. Dr. W. Hartung

Tag der mündlichen Prüfung: 9.11.84

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Modellvorstellungen zur Atemmechanik	4
3. Untersuchungsgut	8
4. Versuchsaufbau und Methode	12
4.1. Datenerfassung und Datenverarbeitung	16
4.2. Statische Messungen	19
4.2.1. Die Lungenvolumina	19
4.2.2. Die statische Compliance	19
4.3. Dynamische Messungen	22
4.4. Fixation und histologische Untersuchung der Lungen	24
5. Meßergebnisse	25
5.1. Die Lungenvolumina	25
5.2. Die statische Compliance	26
5.3. Der alveoläre Restdruck	26
5.4. Die dynamische Compliance	28
5.5. Die Strömungswiderstände	30
5.6. Das Strömungswiderstandsanstiegs-Volumen	36
6. Diskussion	39
6.1. Histologische Befunde	39

	Seite
6.2. Die Lungenvolumina	39
6.3. Die statische Compliance	41
6.4. Der alveoläre Restdruck	44
6.5. Die dynamische Compliance	46
6.6. Die Strömungswiderstände	51
6.7. Das Strömungswiderstandsanstiegs- Volumen	57
6.8. Zur Pathogenese der atemmechanischen Veränderungen bei chronischen Zigarettenrauchern	58
7. Zusammenfassung	62
8. Literaturverzeichnis	66

1. E i n l e i t u n g

Erste postmortale Untersuchungen über die Atemmechanik wurden von CARSON (1820), HUTCHINSON (1846), DONDERS (1853), LIEBERMEISTER (1907), JAQUET (1908), BÖNNINGER (1909) und CLOETTA (1913) mitgeteilt. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen wurden bereits Erkenntnisse über die elastischen Eigenschaften der Lunge gewonnen.

Die Ergebnisse der Messungen durch v. NEERGAARD (1929), die in neuerer Zeit von zahlreichen Untersuchern aufgegriffen wurden, zeigten, daß auch Oberflächenspannungskräfte an der alveolären Grenzfläche die elastische Retraktionskraft der Lunge wesentlich beeinflussen. Durch zahlreiche Autoren konnte nachgewiesen werden, daß eine Überkleidung der alveolären Grenzfläche durch eine oberflächenaktive Substanz, den sog. Surfactant, in jedem Lebensalter für eine normale Atemmechanik von wesentlicher Bedeutung ist, GRUENWALD (1958), KLUGE (1967), WEIBEL u. GIL (1968), SCARPELLI (1968), SCHOEDEL (1971), AVERY (1974), WENNER (1971) und WIERICH (1977).

Untersuchungen über den Strömungswiderstand in der Lunge und über die Verteilung des Strömungswiderstandes in den verschiedenen Anteilen des Bronchialsystems wurden erstmals durch v. RECKLINGHAUSEN (1869) an einem sehr vereinfachten regelmäßig dichotomisch verzweigten Röhrenmodell vorgenommen. Grundlegende und auch heute noch in vielen Punkten gültige Vorstellungen über die Atemmechanik gehen auf die Untersuchungen und theoretischen Überlegungen von ROHRER (1915, 1925) zurück. In der Untersuchung aus dem Jahre 1915 hat ROHRER an einer kollabierten Lunge sukzessiv die Durchmesser und Längen aller Bronchien und Bronchiolen bis zu einem Durchmesser von 1 mm gemessen.

Aus diesen Meßwerten berechnete ROHRER mit beachtlicher Genauigkeit die Anzahl der Bronchusgenerationen und ihre Längen sowie zahlreiche mittlere Längen und Volumina in verschiedenen Bronchusgenerationen. Diese gemessenen Daten waren für ROHRER die Grundlage, den Druckabfall, die Geschwindigkeit der strömenden Atemluft und die Verteilung der Strömungswiderstände im Bronchialsystem zu berechnen und Angaben über die elastische Retraktionskraft der Lunge zu machen.

Sehr differenzierte Untersuchungen über Strömungswiderstände in menschlichen Lungen finden sich auch in einer wenig bekannten Arbeit von SONNE (1923).

Die von ROHRER exakt und aufwendig berechneten Meßwerte waren lange Zeit allgemein anerkannt, sie waren die Basis der auch für klinische Belange grundlegenden Überlegungen und Berechnungen von RAHN et al. (1946) über die Druck-Volumenbeziehungen des menschlichen Lungen- und Thoraxsystems.

Neuere atemmechanische und morphometrische Untersuchungen an isolierten Lungen führten zu Ergebnissen, die teilweise von den Untersuchungen von ROHRER abweichen (WEIBEL, 1963; HORSEFIELD und CUMMING, 1968; NIEWOEHNER u. KLEINERMAN, 1974 und HANSEN u. AMPAYA, 1975).

Ansätze zu einer klinischen Lungenfunktionsdiagnostik gehen auf HUTCHINSON (1846) zurück, der mit Hilfe eines primitiven Spirometers Untersuchungen über die Vitalkapazität und über inspiratorische und expiratorische Drücke durchführte.

Ausführliche Darstellungen der klinischen Funktionsdiagnostik wurden durch ROSSIER et al. (1958), COMROE et al. (1964), MILIC-EMILI et al. (1964) und ULMER et al. (1976) gegeben.

In neuerer Zeit gewinnt der Einsatz der elektronischen Datenverarbeitung im klinischen Lungenfunktionslabor zunehmend an Bedeutung. Beschreibungen über Berechnungen atemmechanischer Parameter mittels Computereinsatz im klinischen Labor finden sich bei DENNIS et al. (1969), MURPHY et al. (1974), SOTO et al. (1975), PEARCE et al. (1977), ISLAM u. ÜLMER (1977) und COLEBATCH et al. (1978).

2. Modellvorstellungen zur Atemmechanik

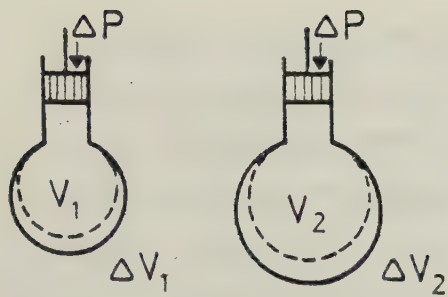
Im Hinblick auf die mechanischen Eigenschaften der Lunge läßt sich die gesunde Lunge mit einem elastischen Hohlkörper vergleichen. Dieser Hohlkörper wird inspiratorisch durch die Atemmuskulatur gedehnt, es strömt Luft über das Tracheo-Bronchialsystem in die Lungen. Während der Inspiration sind die Kräfte der Elastizität, die größenordnungsmäßig im Vordergrund stehen, die Reibungskräfte der Luft im Bronchialsystem (Strömungswiderstände), Gewebsreibungskräfte und Trägheitskräfte zu überwinden. Formal werden diese genannten Kräfte Widerständen oder Drücken gleichgesetzt.

Die Expiration erfolgt im Normalfall passiv, weil die Elastizität der Lunge und die daraus resultierende Retraktionskraft das eingeatmete Volumen wieder aus der Lunge hinausbefördert, ohne daß dabei ein muskulärer Aufwand erforderlich wäre.

Modellhafte schematische Darstellungen der Lunge bzw. des luftleitenden Systems der Lunge sind in Abb. 1 wiedergegeben. Ein wesentlicher Teil der Elastizität (Retraktionskraft, Retraktionsdruck P_c) ist an das Fasergewebe der Lunge gebunden. Diese Elastizität bzw. die Dehnbarkeit des Lungengewebes wird im allgemeinen durch das physikalische Gesetz von HOOKE beschrieben. Für die Lunge bedeutet die Anwendung dieser Gesetzmäßigkeit, daß in jeder Dehnungslage eine Änderung des Druckes (Δp) zu einer proportionalen Volumenänderung (ΔV) führt. Diese Druck-Volumenbeziehung des Lungengewebes wird als Compliance bezeichnet und aus dem Quotienten $\Delta V / \Delta p$ berechnet. Wie aus Abbildung 1A am vereinfachten Lungenmodell ersichtlich ist,

Abb. 1

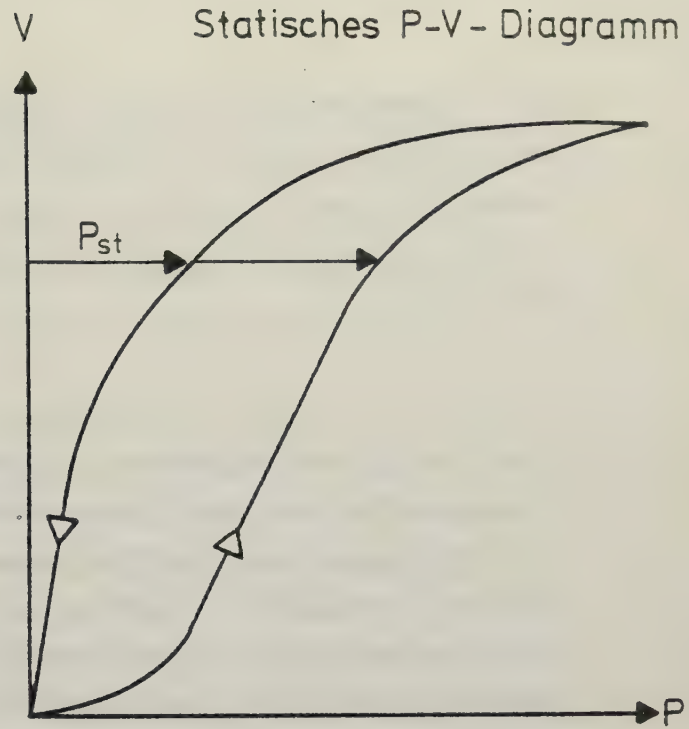
- 5 -



Compliance $\frac{\Delta V_1}{\Delta P} < \frac{\Delta V_2}{\Delta P}$

Spezifische Compliance (C) $\frac{\Delta V_1}{\Delta P \cdot V_1} = \frac{\Delta V_2}{\Delta P \cdot V_2}$

(nach ULMER et al. 1976)



A

B

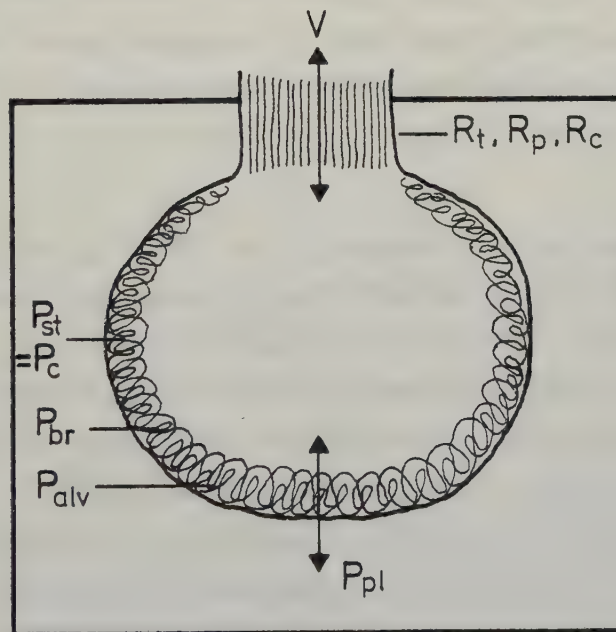


Abb. 1: Schematische Darstellung eines statischen Druck-Volumen-diagrammes und der Beziehung zwischen Volumen und Höhe der statischen Compliance sowie der Druckkomponenten (P) und der entsprechenden Widerstände (R) am Lungenmodell, vgl. Text.

muß für den Vergleich der Compliance bei unterschiedlich großen Lungen der Wert dieser Größe auf ein bestimmtes Ausgangsvolumen bezogen werden. Dieser volumenbezogene Wert der Compliance wird als spezifische Compliance (C) bezeichnet.

In Abb.1 A ist ein vollständiges Druck-Volumen-Diagramm einer Lunge wiedergegeben. Derartige Diagramme werden unter statischen Bedingungen ermittelt. Dabei ist es Voraussetzung, daß die Füllungen und Entleerungen fraktioniert erfolgen, um einen sicheren intrapulmonalen Druckausgleich zu gewährleisten. Das wiedergegebene Diagramm läßt erkennen, daß der nach dem HOOKE'schen Gesetz geforderte lineare Zusammenhang zwischen Druck und Volumen nur im mittleren Anteil des Inflations-schenkels erfüllt ist.

Außerdem ist ersichtlich, daß beide Schenkel nicht deckungsgleich verlaufen. Der jeweils unter statischen Bedingungen bei einem bestimmten Lungenvolumen ermittelte Druck wird als elastischer Retraktionsdruck (P_{st}) bezeichnet.

Während des dynamischen Vorgangs der Atmung oder Beatmung werden neben der elastischen Retraktionskraft weitere Kräfte wirksam. In Abb.1 B sind diese Kraft- bzw. Druckkomponenten, die mit bestimmten morphologischen Strukturen verknüpft sind und als Widerstände ausgedrückt werden können, am einfachen Lungenmodell dargestellt.

Bei periodischer Änderung des negativen Pleuradruckes (P_t) ändert sich das Volumen der Lunge durch eine periodisch variable Strömungsgeschwindigkeit ($\dot{V}$), die sich in vivo an der Mundöffnung und an der isolierten Lunge am Bronchusstumpf messen läßt.

Für die Beziehung zwischen Druckänderung und Strömungsgeschwindigkeit wird im allgemeinen die durch das Gesetz von HAGEN-POISEUILLE beschriebene Linearität angenommen. Dieses Gesetz beinhaltet unter bestimmten Voraussetzungen eine lineare Beziehung zwischen Druckänderung und Strömungsgeschwindigkeit.

Der Pleuradruck (P_{pl}) entspricht nach ROHRER (1925) der Summe aus elastischem Retraktionsdruck P_{st} , dem Alveolardruck P_{alv} gegen die Strömungswiderstände im Bronchialsystem und dem Druck, der zur Überwindung von Reibungswiderständen im Gewebe erforderlich ist. Die Berechnung dieser Widerstände erfolgt im allgemeinen in Analogie zum OHMSCHEN Gesetz über den Quotienten aus dem entsprechenden Druck und der Strömung. Diese Berechnung ist im Grunde nur zulässig, wenn lineare Gesetzmäßigkeiten zwischen den Atemgrößen bestehen. Bei Messungen des Pleuradrucks (P_{pl}), des Alveolardruckes (P_{alv}) und des Druckes in Bronchiolen (P_{br}) lassen sich neben dem gesamten Strömungswiderstand (Resistance, R_t) auch dessen peripherer Anteil (R_p) und zentraler Anteil (R_c) berechnen.

3. U n t e r s u c h u n g s g u t

Insgesamt wurden zwischen 1974 und 1980 an 267 Lungen erfolgreiche postmortale atemmechanische Untersuchungen durchgeführt. Diese Lungen stammten aus dem Autopsiematerial des Institutes für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum. Neben normalen Lungen sind in dem Untersuchungsmaterial Lungen mit sehr unterschiedlichen pathologischen Veränderungen enthalten.

Zwischen der 2. und 9. Lebensdekade fanden sich 88 Lungen, die nach sorgfältiger histologischer Kontrolle trotz bestimmter morphologischer Veränderungen als normal angesehen wurden und deren funktionelle Parameter neben einer systematischen Beziehung zum Lebensalter weitgehend übereinstimmten. Folgende morphologische Veränderungen ließen keine signifikanten Rückwirkungen auf die atemmechanischen Parameter erkennen: geringes hypostatisches Lungenödem, herdförmige alveoläre Blutungen, umschriebene reversible Atelektasen, einzelne kleine Tumormetastasen und mäßige entzündliche Veränderungen an großen und intermediären Bronchien, teilweise in Verbindung mit erheblichen Epithelmetaplasien.

Von WIERICH (1979) wurden die Meßergebnisse eines Teiles des Gesamtkollektives normaler und pathologisch veränderter Lungen bereits mitgeteilt. Zwischen dem Lebensalter und den meisten Meßgrößen der normalen Lungen ergaben sich alineare Beziehungen mit Gleichungen höherer Ordnung. Für ein Kollektiv von 68 normalen Lungen fand WIERICH (1979) die in Abb. 2 am Beispiel der Resistance (R_t) dargestellte alineare Abhängigkeit vom Lebensalter. Die Altersabhängigkeit der Resistance konnte teilweise durch das Ergebnis der morphometrischen Untersuchungen von NIEWOEHNER u. KLEINERMAN (1974) erklärt werden.

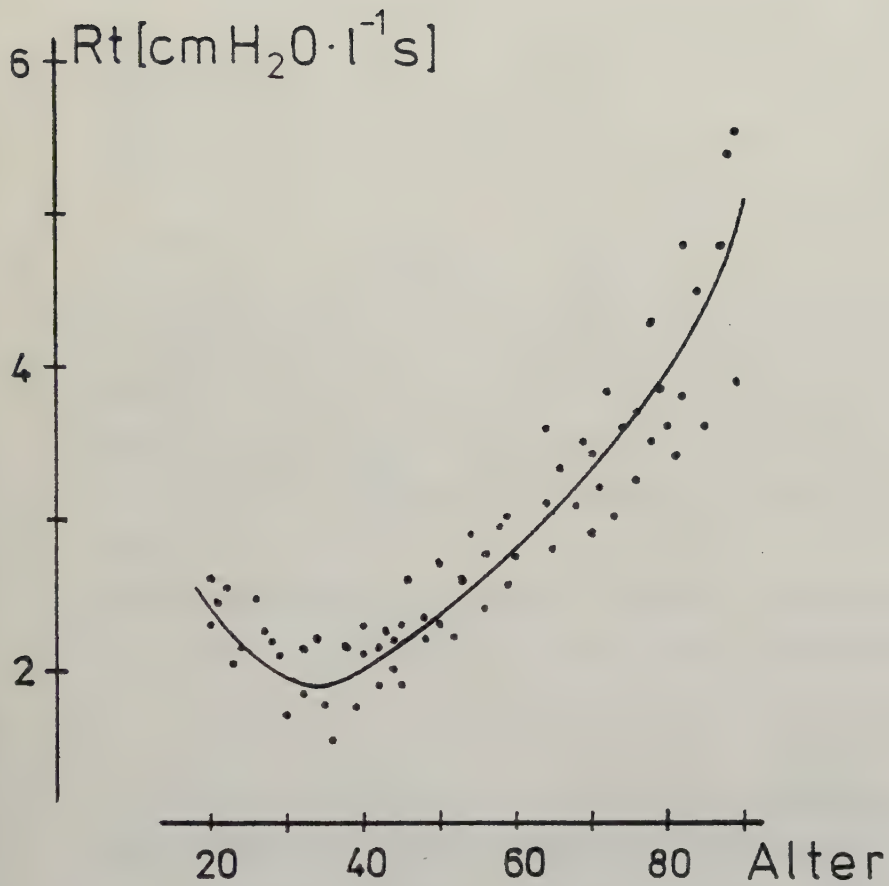


Abb. 2: Beziehung zwischen Strömungswiderstand R_t und Lebensalter an 68 normalen Lungen (WIERICH, 1979)

In den vorliegenden Untersuchungen sollen die Meßwerte normaler Lungen mit den Meßwerten von Lungen chronischer Zigarettenraucher verglichen werden. Es wurde der Bereich zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr gewählt, weil sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Lebensalter und Meßgrößen ergaben. Eine Beschränkung auf diese Altersspanne erwies sich als sinnvoll, da so altersbedingte morphologische Lungenveränderungen mit Rückwirkungen auf die Atemmechanik auf ein Minimum reduziert wurden.

Bei der statistischen Bearbeitung der Meßwerte konnten lineare Korrelationen gebildet werden. Die statistischen Berechnungen mit Korrelationskoeffizient r , Standardabweichung SD und Standardschätzfehler SEE sowie der t -Test nach STUDENT wurden nach den Angaben von SACHS (1969) durchgeführt.

Signifikante Unterschiede zwischen den Meßwerten beider Gruppen wurden angenommen, wenn das Fehlerrisiko kleiner als 5% ($p < 0,05$) war.

Für diese vergleichende Untersuchung wurden lediglich die Lungen männlicher Probanden ausgesucht, weil WIERICH (1979) nachweisen konnte, daß der Einfluß des Geschlechtes auf zahlreiche Meßgrößen nicht unerheblich ist.

Die Gruppen normaler Lungen (N-Gruppe) umfaßt 21 Fälle. Das mittlere Alter beträgt 33,4 Jahre ($SD = 8,7$). Das Lungengewicht betrug im Mittel 321,8 g ($SD = 78,2$). Die Gruppe chronischer Zigarettenraucher (R-Gruppe) umfaßt 14 Fälle. Weder für das mittlere Alter (35,4 Jahre, $SD = 3,5$), noch für das mittlere Lungengewicht (345,0 g, $SD = 18,3$) bestanden zwischen den beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Die histologische Untersuchung der Lungen beider Gruppen ergab diskrete, aber eindeutige Verände-

rungen an größeren Bronchien, auf die in der Diskussion der Meßergebnisse eingegangen werden soll. Weiterhin ließ sich aus der Anamnese sicherstellen, daß in der N-Gruppe keine Raucher waren.

In der R-Gruppe konnte der Zigarettenkonsum im Einzelfall nicht exakt ermittelt werden, er lag in jedem Fall während der letzten 10 Jahre bei mehr als 20 Zigaretten pro Tag.

Die Probanden beider Gruppen waren plötzlich verstorben, Lungen mit präfinalen Veränderungen wie z.B. diffusem Ödem, Aspiration oder Pneumonie wurden ausgeschlossen, auch wurden keine Lungen mit einem Gewicht von mehr als 400 g ausgewertet. Häufigste Todesursache waren in beiden Gruppen: akuter Herztod, akute Blutungen (Ösophagusvarizen, gastrointestinale Ulzera, Traumata), Polytrauma und zentraler Tod.

4. Versuchsaufbau und Methode

Die im folgenden verwendeten Meßgrößen und deren Einheiten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Messungen wurden im allgemeinen 12 - 24 Stunden nach dem Tode durchgeführt. Einige Lungen wurden aus organisatorischen Gründen zunächst luftdicht eingeschweißt und bis zu 4 Wochen bei $- 28^{\circ} \text{C}$ gelagert. In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von PRATT u. KLUGH (1961) sowie MILLER et al. (1973) konnte bei zahlreichen Kontrollmessungen vor und nach Tiefkühlung der Lungen keine signifikante Differenz der atemmechanischen Parameter nachgewiesen werden. Die hier vorgestellten Meßergebnisse wurden ausschließlich an der linken Lunge ermittelt.

Unmittelbar vor den Messungen wurden die Lungen nach Abklemmen der Gefäße und des Bronchusstumpfes für etwa 10 Minuten allseitig mit 10% Formalinlösung benetzt, um autolytische Veränderungen der Pleura zu reduzieren. Vergleichsmessungen ergaben, daß diese Maßnahme nicht zu Rückwirkungen auf die atemmechanischen Parameter führt (WIERICH, 1979). Während der Versuche wurde die Pleura ständig mit physiologischer Kochsalzlösung benetzt. Waren in einzelnen Bronchien Schleimverschlüsse vorhanden, so wurden diese mit feinen Kathetern abgesaugt. In den Bronchusstumpf der Lungen wurde ein entsprechend dem Bronchusdurchmesser dimensioniertes dünnwandiges Ansatzstück mit bekanntem Volumen und Gewicht eingebunden. Das Ansatzstück wurde mit einem Präzisionsreduzierventil an einer Druckluftleitung angeschlossen. Sodann wurden die Lungen bei eröffneten Lungengefäßen mit dem Hilus nach unten auf eine Wasseroberfläche gelegt und mehrfach bis zu einem

Tabelle 1

<u>Größe</u>	<u>verwendete Einheit</u>
Druck (P)	cm H ₂ O
Strömungsgeschwindigkeit ($\dot{V}$)	l/s
Volumen (V)	l
Compliance	l cm H ₂ O ⁻¹
Resistance (R)	cm H ₂ O l ⁻¹ s

Druck von 25 cm H₂O über den Bronchusstumpf mit Luft gefüllt. Bei diesen mehrfachen Füllungen wurde einerseits eine gleichmäßige Entfaltung des Lungengewebes erreicht, andererseits floß aus den Lungengefäßen Blut ab. Die Menge des abgeflossenen Blutes wurde durch Gewichtskontrollen der Lungen ermittelt, es waren im Mittel 181 ml (SD = 46). Durch Eintauchen der geblähten Lungen unter die Wasseroberfläche ließen sich vorhandene Pleuradefekte leicht nachweisen. Kleinere, nicht hilusnahe lokalisierte Pleuradefekte wurden durch Fadenligaturen verschlossen und zusätzlich mit Gewebsskleber (Histoakryl^R, Braun Melsungen) betupft.

Der Alveolardruck wurde direkt durch Fixation subpleural lokalisierter Sonden im mediastinalen Anteil des 1., 6. und 10. Segmentes gemessen. Die Messung dieser Alveolardrücke erfolgte mit Sonden, die aus Teflonschlauch mit einem Innendurchmesser von 0,7 mm und einer Wandstärke von 0,25 mm angefertigt wurden. Das subpleural fixierte Sondenende wurde mit Hilfe eines erhitzten Metallkonus trichterförmig auf ca. 120° C ausgeweitet. Zur Fixation der Sonden wurde im Zentrum eines Lobulus ein Pleuradefekt gesetzt. Danach wurde die Pleura um diesen Defekt mit einer feinen Schere unterminiert. Nach Einbringen des Sondenendes in den Defekt wurde die angrenzende Pleura mit feinen Arterienklemmen hochgezogen und mit dünnem Faden zirkulär um das Sondenende ligiert. Abschließend erfolgte eine zusätzliche Sicherung der Ligatur durch Gewebsskleber.

Entsprechend der Methodik von MACKLEM u. MEAD (1967) wurde neben dem Alveolardruck auch der intrabronchioläre Seitendruck (Pbr) gemessen, um neben der totalen Resistance (Rt)

auch deren zentrale Komponente (R_c) und deren periphere Komponente (R_p) berechnen zu können. Die Messung dieses Druckes erfolgte einheitlich im 3. und 8. Lungensegment. Um die exakte Lokalisation sowie eine möglichst genaue Fixation der Drucksonden in einem Winkel von 90° zur Längsachse des Bronchiolus zu gewährleisten, wurde die von MACKLEM u. MEAD beschriebene Methode erheblich modifiziert. Durch die von WIERICH (1979) beschriebene Modifikation dieser Methode konnte gewährleistet werden, daß die Sonden tatsächlich in Bronchiolen lokalisiert waren, deren Innendurchmesser bei mittlerer Dehnungslage der Lungen 2 mm betrug. Außerdem wurde durch diese Modifikation sichergestellt, daß die Sondenenden unabhängig vom Füllungszustand der Lungen rechtwinklig zur Strömungsachse der Luft im Bronchiolus fixiert waren. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß die Sondenenden zur Messung von P_{br} nicht zu einer Stenose des Bronchiolus führten und keine Turbulenzen auslösten.

4.1. Datenerfassung und Daten- verarbeitung

Die anfallenden Meßsignale wurden simultan registriert, auf Magnetband analog gespeichert und on line in einem Datenerfassungssystem mit Prozessrechner verrechnet. Einzelheiten über das Datenerfassungssystem und die verwendeten Programme wurden von WIERICH (1978) beschrieben. Vor den statischen Messungen konnte der Wert der TLC in den Rechner eingegeben werden. Bei den statischen Messungen mit fraktionierter Inflation und Deflation der Lungen wurde der intrapulmonale, am Hauptbronchus gemessene Druck dem Rechner on line zugeleitet. Die einzelnen Volumenfraktionen, ca. 5% der TLC, wurden vorgewählt. Nach intrapulmonalem Druckausgleich wurde nach manueller Auslösung der intrapulmonale Druck über 10 s gemittelt und im Rechner gespeichert. Aus den vorgegebenen Volumenfraktionen und den entsprechenden Drücken wurde nach Abschluß der jeweiligen Messung das Druck-Volumendiagramm über analoge Ausgänge des Rechners auf einem Oszillographen oder einem x-y-Schreiber registriert. Weiterhin wurden Einzelwerte und Mittelwerte der statischen Compliance auf dem inflatorischen Schenkel des Druck-Volumendiagramms ausgedruckt.

Auch während der dynamischen Messungen wurde das Datenerfassungssystem zur Berechnung aller anfallenden Funktionsparameter eingesetzt. Eine detaillierte Beschreibung der Programme für dynamische Messungen soll hier nicht erfolgen (vgl. WIERICH, 1978).

Nach gleicher Volumenvorgeschichte erfolgte die Messung der atemmechanischen Parameter lediglich über einen Atemzyklus. Dabei wurde vor jeder Messung bei systematischen Variationen der Atemfrequenz oder der Atemmittellage un-

ter Sichtkontrolle der Simultankurven von Druck, Strömung und Volumen jeweils ein steady state abgewartet. Der Beginn der Berechnungen der atemmechanischen Parameter wurde sodann am Rechner manuell ausgelöst. Der Anfang der Datenakquisition wurde durch den ersten nachfolgenden Nulldurchgang des Strömungssignals getriggert. Die Beendigung der Datenakquisition wird über eine sample - and - hold - Schaltung bei dem übernächsten Nulldurchgang des Strömungssignales, d.h. nach einem Atemzyklus, beendet. Der Ausdruck der verschiedenen Meßwerte erfolgte danach in tabellarischer Form auf einem mechanischen Schnelldrucker. Berechnet und ausgedruckt wurden unter anderem folgende Meßwerte: die Scheitelwerte der Drücke und der am Bronchusstumpf gemessenen Strömung, der endexpiratorische Pleuradruck, die Atemfrequenz und das durch Integration des Strömungssignales ermittelte Atemzugvolumen (AZV). Die Berechnung der dynamischen Compliance (Cdyn) erfolgte aus dem Quotienten von Atemzugvolumen und entsprechender Druckänderung beim Nulldurchgang des Strömungssignales. Die in dieser Arbeit mitgeteilten Ergebnisse der Strömungswiderstände wurden in Analogie zu der zumeist klinisch üblichen Methodik über das OHMSCHE Gesetz errechnet.

Im folgenden sind die Meßergebnisse, die an einer Lunge gemessen wurden, auf beide Lungen umgerechnet. Als Umrechnungsfaktor wurde das bei Vergleichsmessungen ermittelte Volumenverhältnis zwischen linker und rechter Lunge von 1 : 1,22 (= 45 % : 55 %) verwendet, das gut mit Angaben aus der Literatur übereinstimmt (KLUGE, 1967; WARWICK u. WILLIAMS, 1973; NIEWOEHRNER u. KLEINERMAN, 1974; WHIMSTER u. MACFARLANE, 1974). Um einen Vergleich der postmortal ermittelten Resistance-Werte mit klinischen Werten zu ermöglichen, war es weiterhin erforderlich, den Strömungs-

widerstand der oberen Atemwege zu berücksichtigen. Nach den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen wird der Anteil dieses Atemwegswiderstandes sehr unterschiedlich mit 25 - 50 % des Gesamtwiderstandes angegeben (HYATT u. WILCOX, 1961; FERRIS et al. 1964).

Einzelne eigene an Leichen durchgeführte Untersuchungen über den Strömungswiderstand zwischen Bifurkation und Mund ergaben einen Anteil von 58 - 74 % am Gesamtwiderstand. Für die Korrektur der Resistance wurde der eigene Mittelwert von 65 % verwendet, das heißt die entsprechenden, auf beide Lungen umgerechneten Widerstandswerte wurden mit 1,45 multipliziert.

4.2. S t a t i s c h e M e s s u n g e n

4.2.1. D i e L u n g e n v o l u m i n a

Für die vorliegenden Messungen wurden verschiedene Lungenvolumina festgelegt (vgl. Abb. 3). Die Totalkapazität TLC wurde als Lungenvolumen bei einem statischen intrapulmonalen Druck von 25 cm H₂O definiert. Das plethysmographisch im Kollaps gemessene Minimalvolumen MV wurde wegen der guten Übereinstimmung der Werte mit entsprechenden klinischen Werten als Residualvolumen RV bezeichnet. Die Vitalkapazität VC wurde als Differenz von TLC und MV definiert. Als funktionelle Residualkapazität FRC wurde das Volumen von 50% der VC festgelegt. Die Beatmung der Lungen erfolgte mit einem Atemzugvolumen AZV von 10% der TLC im Bereich der FRC.

4.2.2. D i e s t a t i s c h e C o m p l i a n c e

Wie bereits erwähnt, wurde bei den statischen Messungen eine fraktionierte Inflation und Deflation der Lungen durchgeführt. Die einzelnen Volumenfraktionen wurden mit 5% der TLC bemessen. Sowohl der am Bronchusansatz gemessene intrapulmonale Druck als auch die Alveolardrücke und die Bronchusseitdrücke wurden fortlaufend registriert. Bei der fraktionierten Füllung der Lungen betrug die Zeit bis zum intrapulmonalen Druckausgleich etwa 60 s, bei der fraktionierten Deflation war diese Zeit mit etwa 30 s erheblich kürzer.

Sowohl während der statischen Messungen als auch während der dynamischen Messungen erwies es sich als unbedingt erforderlich, die Stümpfe der Pulmonalarterien und der Pulmonalvenen zu verschließen. Erfolgte dies nicht, dann wurde

Definition der Volumenfraktionen für standardisierte Messungen an isolierten Lungen

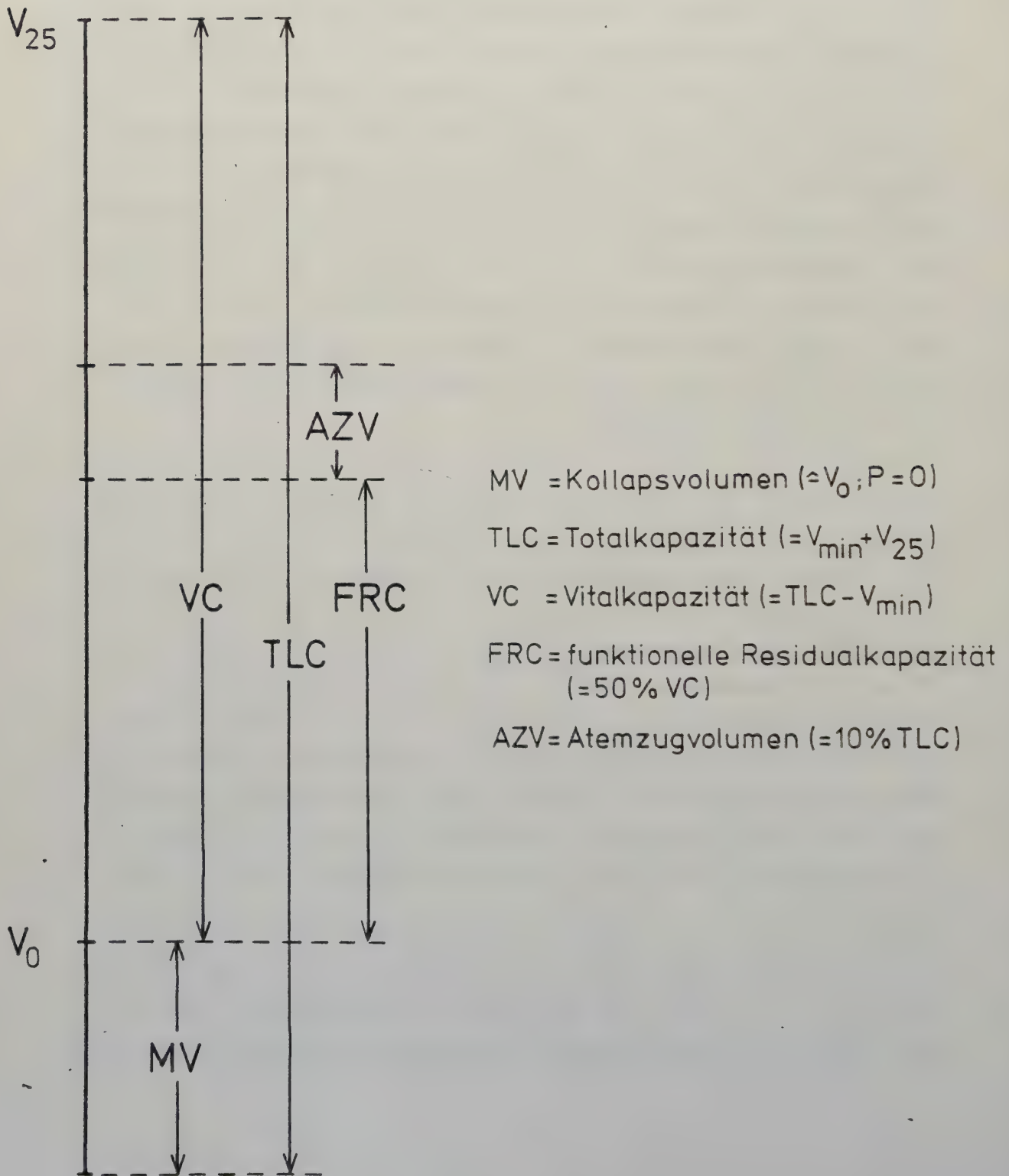


Abb. 3: Die Definition der Lungenvolumina für postmortale Messungen, vgl. Text.

regelmäßig ein geringer Volumenverlust beobachtet. Dieser Volumenverlust der auch von NIEWOEHNER et al. (1974) beschrieben wurde, erfolgte mithin über die Pulmonalgefäße. Dies ist bei positivem intrapulmonalen Druck zu erwarten, weil die Parenchymläsionen im Bereich der Sondenlagen zu kleinen artefiziellen Verbindungen zwischen dem Bronchial- und Gefäßsystem führen. Die statischen Messungen wurden mehrfach durchgeführt, insbesondere wurden auch nach Abschluß der dynamischen Messungen Kontrollmessungen durchgeführt. Die Werte der statischen Compliance C_{st} wurden wegen der bekannten Abhängigkeit zum Lungenvolumen spezifiziert. Als Bezugsvolumen wurde die FRC verwendet. Die Ermittlung der Compliance erfolgte auf dem Inflations-schenkel der statischen P-V-Diagramme im Bereich der FRC, weil hier die P-V-Beziehung in allen Fällen linear war. Als weitere Größe wurde bei den statischen Messungen der intraalveoläre Druck ermittelt, der nach spontanem Kollaps der Lungen über die Palv-Sonden noch registriert wurde. Die an drei verschiedenen Stellen gemessenen Drücke wurden gemittelt und als Rest-Palv bezeichnet. Nach spontanem Lungenkollaps wurde in keinem Fall noch ein Druck über die Sonden des bronchiolären Seitdrucks gemessen.

4.3. D y n a m i s c h e M e s s u n g e n

Detaillierte Angaben über methodische Einzelheiten der dynamischen Messung wurden bereits mitgeteilt (WIERICH, 1978). Während dieser Messungen wurden die Lungen indirekt in einem künstlichen Thorax beatmet. Für die Beatmung wurde eine selbstentwickelte Kolbenpumpe verwendet, an der sich die Frequenz und das Hubvolumen stufenlos verstellen lassen. Die Sonden für die Messungen der Alveolardrücke (Palv), der Bronchusseitdrücke (Pbr), des Druckes im Bronchusstumpf (Ptr) und des Pleuradrucks (Ppl) wurden über Teflonschläuche mit Differenzdrucktransducern (Gould-Statham, Typ 5 ETC) verbunden. Eine direkte Messung der Differenzdrücke gegen den Druck im Hauptbronchusstumpf erfolgte nicht, weil sich gezeigt hat, daß diese Transducer trotz gleicher Kammervolumina unter dynamischen Bedingungen, insbesondere bei höheren Differenzdrücken, wegen ungleicher Form beider Meßkammern fehlerhafte Meßsignale liefern. Das Problem einer exakten Messung der Differenzdrücke wurde durch fortlaufende elektronische Subtraktion der absoluten Drucksignale gelöst. Für die Messung der Strömungsgeschwindigkeit $\dot{V}$ am Bronchusstumpf wurden Pneumotachographen (FLEISCH), bei denen jeweils der untere, gesichert lineare Meßbereich genutzt wurde, verwendet. Der entsprechende Differenzdruck konnte wegen der geringen Druckunterschiede direkt mit einem Differenzdrucktransducer gemessen werden. Die Transducer sind mit extrem konstanten, selbstabgleichenden Gleichspannungsverstärkern verbunden (Typ DCB -48, Fa. ifd-company). Diese Verstärker sind besonders geeignet, weil der Faktor der Verstärkung entweder stufenlos variabel oder in konstanten Stufen 1:1 bis 1:10 wählbar ist. Das Eingangssig-

nal läßt sich weiterhin ohne Phasenverschiebung unterschiedlich stark filtern, um beispielsweise störende hochfrequente mechanische Schwingungen vom Antrieb der Beatmungspumpe zu unterdrücken. Das gesamte Meßsystem wurde regelmäßig entsprechend den Empfehlungen von FRY (1959) unter statischen und dynamischen Bedingungen auf Genauigkeit, Linearität, Phasenverschiebungen und Frequenzverhalten geprüft. Das verwendete Datenerfassungssystem mit Prozessrechner bietet 16 analoge Eingänge mit einer Auflösung von 11 Bit und Vorzeichen. Die Höhe der digitalen Auflösung läßt sich entsprechend der Atemfrequenz vorwählen. Weiterhin können über das Programm die jeweiligen Meßbereiche der Verstärker und die Meßbereiche der Pneumotachographen eingegeben werden.

4.4. Fixation und histologische Untersuchung der Lungen

Nach Abschluß der Messungen wurden die Lungen mit gepufferter 8%-Formalinlösung fixiert. Vor dieser Fixation wurde über die Sonden für die Pbr-Messungen eine geringe Menge von Farbstoff injiziert. Dadurch wurde eine spätere präparatorische Darstellung der Sondenenden zur Kontrolle ihrer exakten Lokalisation erleichtert. Die Ergebnisse von Lungen, in denen die Sonden nicht exakt plaziert waren, wurden nicht berücksichtigt. Um das Epithel zu erhalten und eventuelle Schleimsammlungen nicht wegzuschwemmen, wurden die Lungen zur Fixation nicht über das Bronchialsystem mit Formalin aufgefüllt, sondern zunächst über den Stamm der Pulmonalarterie mit der Fixationslösung perfundiert. Im allgemeinen kam es danach bald zu einem Übertreten von Formalin in Luftwege und Alveolen. Die Fixation wurde zwei Tage durchgeführt. Während dieser Zeit wurden die Lungen über den Hauptbronchus konstant mit einem Druck von 25 cm H₂O gebläht. Aus allen Segmenten wurden zentrale, mittlere und periphere Abschnitte histologisch untersucht. An den histologischen Präparaten wurde die HE-Färbung, die EvG-Färbung, PAS-Reaktion und die Eisenreaktion durchgeführt. Die histologischen Präparate wurden von verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander beurteilt.

5. M e ß e r g e b n i s s e

5.1. D i e L u n g e n v o l u m i n a

Für den Vergleich zwischen postmortal gemessenen Lungen-
volumina der TLC und des RV und den entsprechenden kli-
nischen Normwerten wurden die von CARA (1958) angegebenen
Formeln zugrunde gelegt, die nach wie vor in der Klinik
Anwendung finden (ISLAM u. ULMER, 1977) und als wesent-
liche Größe von der Körperlänge H ausgehen. Die TLC er-
gibt sich aus der Formel $TLC (l) = H^3 (m) \times 1,33$. Das
Volumen von RV läßt sich nach CARA aus der Gleichung
 $RV (l) = H^3 (m) \times k$ berechnen, wobei k von 0,275 in der
2. Lebensdekade auf 0,39 in der 6. Lebensdekade ansteigt.

Für die hier gemessenen Werte der TLC betrug die mittlere
prozentuale Abweichung von den Normwerten in der Gruppe
normaler Lungen +5,94% (SD = 8,42).

In der Raucherguppe betrug dieser Mittelwert +4,71%
(SD = 10,4). Die Differenz dieser Mittelwerte der beiden
Gruppen war statistisch nicht signifikant ($t = 4,39$,
 $p 0,001$).

Für die N-Gruppe betrug der Mittelwert +4,9% (SD = 2,9)
während sich für die R-Gruppe ein Wert von 14,14% (SD =
5,32) ergab.

5.2. Die statische Compliance

Die elastischen Eigenschaften der Lungen wurden durch Messungen der statischen Compliance C_{st} untersucht. Für die Bestimmung von C_{st} wurde der Inflationsschenkel der P-V-Diagramme gewählt, weil dieser Schenkel im Gegensatz zum Deflationsschenkel in mittlerer Dehnungslage eine lineare Beziehung zwischen Druck und Volumen zeigte. Wegen der bekannten Abhängigkeit zwischen Lungenvolumen und Compliance wurden die Werte spezifiziert. Als Bezugsvolumen wurde in Übereinstimmung mit klinischen Angaben das Volumen der FRC gewählt. Wie in Abb. 4 dargestellt, ergab sich sowohl für die N-Gruppe als auch für die R-Gruppe eine positive, allerdings nicht signifikante Korrelation zwischen Lebensalter und C_{st} . Der Mittelwert der R-Gruppe beträgt 0,474 (SD = 0,05) und liegt signifikant über dem Mittelwert von 0,338 (SD = 0,03), der für die N-Gruppe gemessen wurde ($t = 9,77$, $p = 0,0001$).

5.3. Der alveoläre Restdruck

Nach Deflation der Lungen wurde bei geöffnetem Bronchusansatzstück regelmäßig über die subpleuralen Sonden noch ein positiver alveolärer Restdruck gemessen. Dieser Restdruck war an den unterschiedlichen Meßpunkten nicht immer gleich, es wurden Differenzen von maximal $\pm 12\%$ beobachtet, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. An den Sonden zur Messung des bronchiolären Seitdruckes wurde in dem hier vorgestellten Kollektiv in keinem Fall ein Restdruck registriert.

Aus dieser Beobachtung ist zu schließen, daß im Lungen-

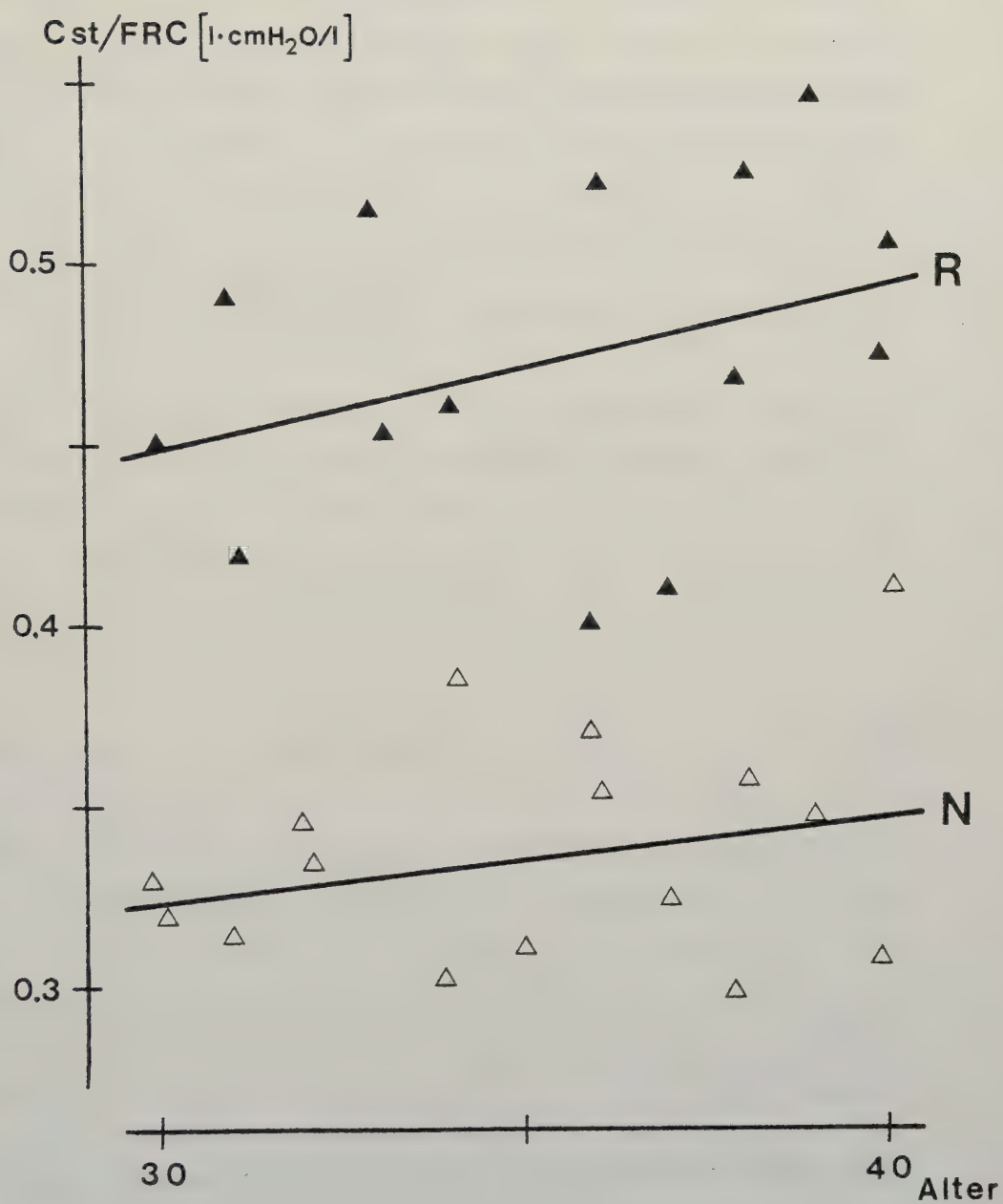


Abb. 4: Einzelwerte und Regressionsgeraden für die statische Compliance der normalen Lungen (N) und der Raucherlungen (R), vgl. Text.

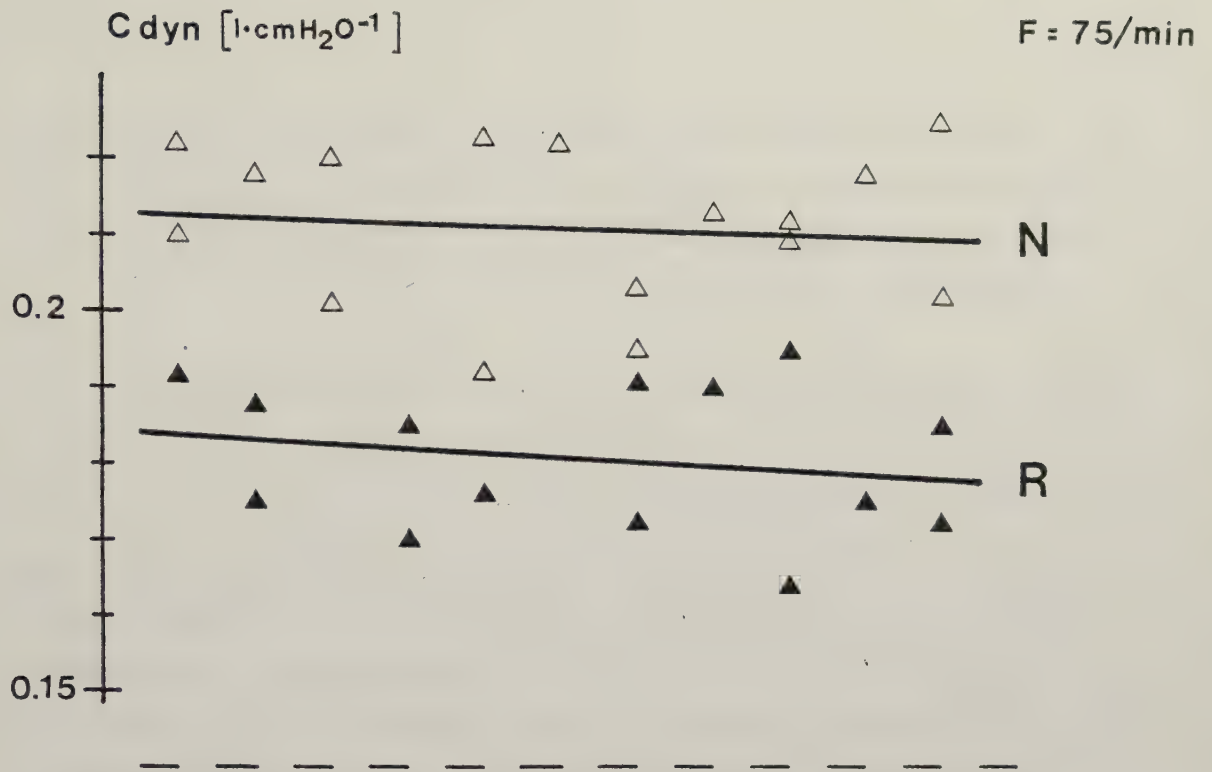
kollaps zwischen den Meßstellen des bronchiolären Seitdruckes und dem Bronchusstumpf eine freie Verbindung besteht. Zwischen den Meßorten des bronchiolären Druckes und des alveolären Druckes muß es dagegen zu einem Luftwegskollaps kommen. Der mittlere alveoläre Restdruck betrug in der N-Gruppe $0,74 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($\text{SD} = 0,08$) und in der R-Gruppe $0,93 \text{ cm H}_2\text{O}$ ($\text{SD} = 0,07$). Die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen ist signifikant ($t = 6,406$).

Nach den Ergebnissen der statischen Messungen läßt sich im wesentlichen feststellen, daß die Lungen der R-Gruppe ein höheres RV, eine erhöhte Cst und einen erhöhten alveolären Restdruck aufweisen. Aus den Ergebnissen der Cst-Messungen läßt sich bereits ableiten, daß bei den Lungen von Rauchern ein Elastizitätsverlust bestehen muß.

5.4. Die dynamische Compliance

Die Ergebnisse der dynamischen Messungen beschränken sich auf die Wiedergabe der Meßwerte bei Ruheatmung ($F = 15/\text{min}$) und bei forcierter Atmung ($F = 75/\text{min}$).

Die dynamische Compliance C_{dyn} wurde als Verhältnis der Volumenänderung zur Druckänderung im Moment der Strömungsumkehr ($\dot{V} = 0$) berechnet. Die Einzelwerte, die Regressionsgeraden und die Mittelwerte sind in Abb. 5 dargestellt. Bei Ruheatmung lag der Mittelwert der N-Gruppe mit $0,260$ ($\text{SD} = 0,012$) signifikant unter dem Wert der R-Gruppe, der $0,281$ ($\text{SD} = 0,017$) ergab ($t = 4,004$). Bei forcierter Atmung fand sich an beiden Gruppen eine Abnahme der Meßwerte, die in der R-Gruppe besonders ausgeprägt war. Der Mittelwert der R-Gruppe lag bei dieser Frequenz mit $0,081$ ($\text{SD} = 0,01$) signifikant unter dem Wert von $0,212$ ($\text{SD} = 0,01$), der für die N-Gruppe gemessen wurde ($t = 8,23$).



$F = 15/min$

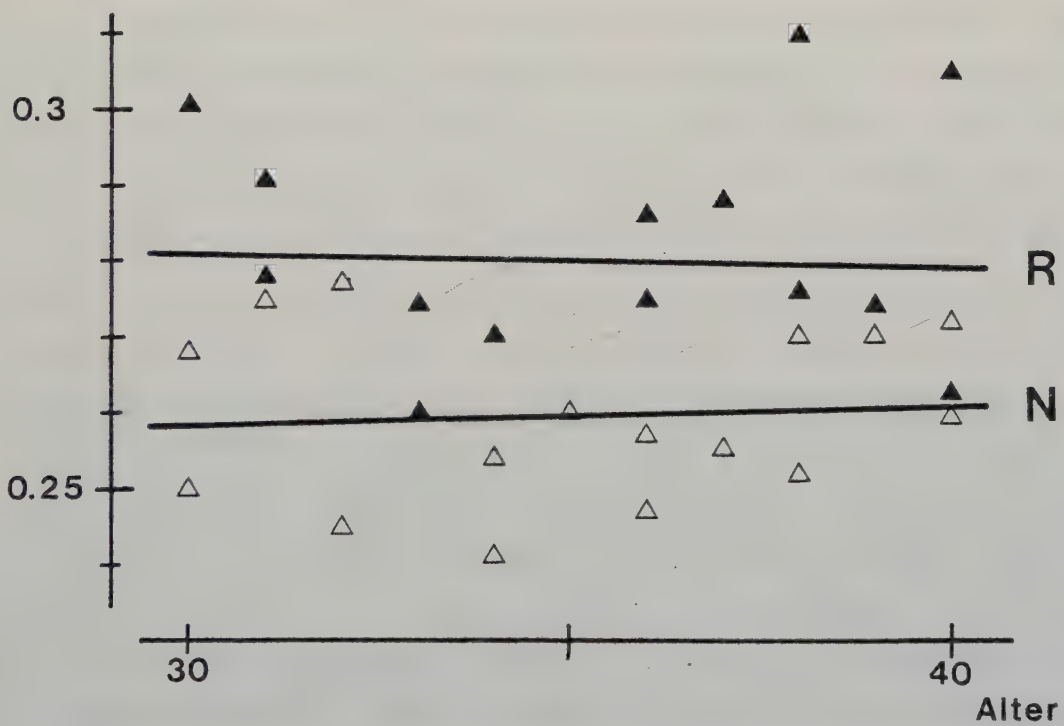


Abb. 5: Einzelwerte und Regressionsgeraden der dynamischen Compliance C_{dyn} für normale Lungen (N) und Raucherlungen (R) bei Ruheatmung ($F = 15/min$) und bei forcierter Atmung ($F = 75/min$), vgl. Text.

Bei dieser Frequenzsteigerung lag die mittlere prozentuale Abnahme der Cdyn (Δ Cdyn) in der R-Gruppe mit -55,6% (SD = 4,8) hochsignifikant unter dem Wert der N-Gruppe von -33,1% (SD = 4,7, $t = 12,74$).

5.5. Die Strömungswiderstände.

Die gesamte Resistance R_t , sowie deren peripherer Anteil R_p und der zentrale Anteil R_c wurden aus den Quotienten der mittleren Differenzdrücke und der Strömungsgeschwindigkeit berechnet. In Abb. 6 sind die bei Ruheatmung gemessenen Einzelwerte von R_t , R_p und R_c in Abhängigkeit vom Lebensalter mit den Regressionsgeraden dargestellt. Für beide Gruppen besteht eine geringe aber nicht signifikante positive Korrelation zum Lebensalter.

Die Mittelwerte, ihre Standardabweichungen und die Angaben über signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind für die Resistancewerte, den prozentualen Anteil von R_p an R_t und für die Resistanceänderungen bei Frequenzzunahme (R_t) in Tab. 2 zusammengestellt. Bei Ruheatmung besteht ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte von R_t und R_p zwischen beiden Gruppen, für R_c besteht hingegen keine signifikante Differenz.

Bei Steigerung der Atemfrequenz auf 75/min wurden für die beiden Gruppen die in Abb. 7 wiedergegebenen Resistancewerte gemessen. Auch bei dieser forcierten Atmung war die positive Korrelation zum Lebensalter nicht signifikant. Bei dieser Atemfrequenz bestehen für R_p und R_t ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, für R_c ist dies nicht der Fall. Für R_p und R_t fand sich ein prozen-

tualer Anstieg 19,5% (Norm) bzw. 35,7% (Raucher). Der vergleichsweise geringe Anstieg von R_c um 6,6% macht deutlich, daß die Zunahme von R_t in erster Linie auf einen Anstieg von R_p zurückzuführen ist (vgl. auch Tab. 2).

Aus den graphischen Darstellungen der Resistenzwerte (Abb. 6/7) ist bereits ersichtlich, daß die Streuungen von R_t im wesentlichen von R_p verursacht werden. Dies läßt sich durch Berechnungen der Korrelationen zwischen den Einzelwerten von R_t und R_p nachweisen. Für die N-Gruppe beträgt der Korrelationskoeffizient bei Ruheatmung $r = 0,958$ und bei forcierter Atmung $r = 0,982$. Für die R-Gruppe ergaben sich die Werte $r = 0,937$ und $r = 0,974$. Zwischen den Meßwerten von R_t und R_c bzw. R_p und R_c lagen die Korrelationskoeffizienten weit unter dem geforderten Signifikanzniveau.

Der prozentuale Anteil von R_p an R_t wird nach den Ergebnissen einzelner neuerer Untersuchungen an normalen Lungen als sehr geringfügig, ca. 10%, angegeben. Die eigenen Ergebnisse an den normalen Lungen zeigen aber, daß dieser Anteil des Strömungswiderstandes bereits bei Ruheatmung mit ca. 44% keineswegs geringfügig ist. In Abb. 8 sind die Werte des prozentualen Anteiles von R_p an R_t für beide Gruppen bei Ruheatmung und bei forcierter Atmung wiedergegeben. Für die Raucherlungen ergab sich für R_p bei Ruheatmung ein mittlerer prozentualer Anteil von 51,9%. Bei forcierter Atmung betrugen die Mittelwerte von R_p an normalen Lungen 50% und an den Raucherlungen 59,3%.

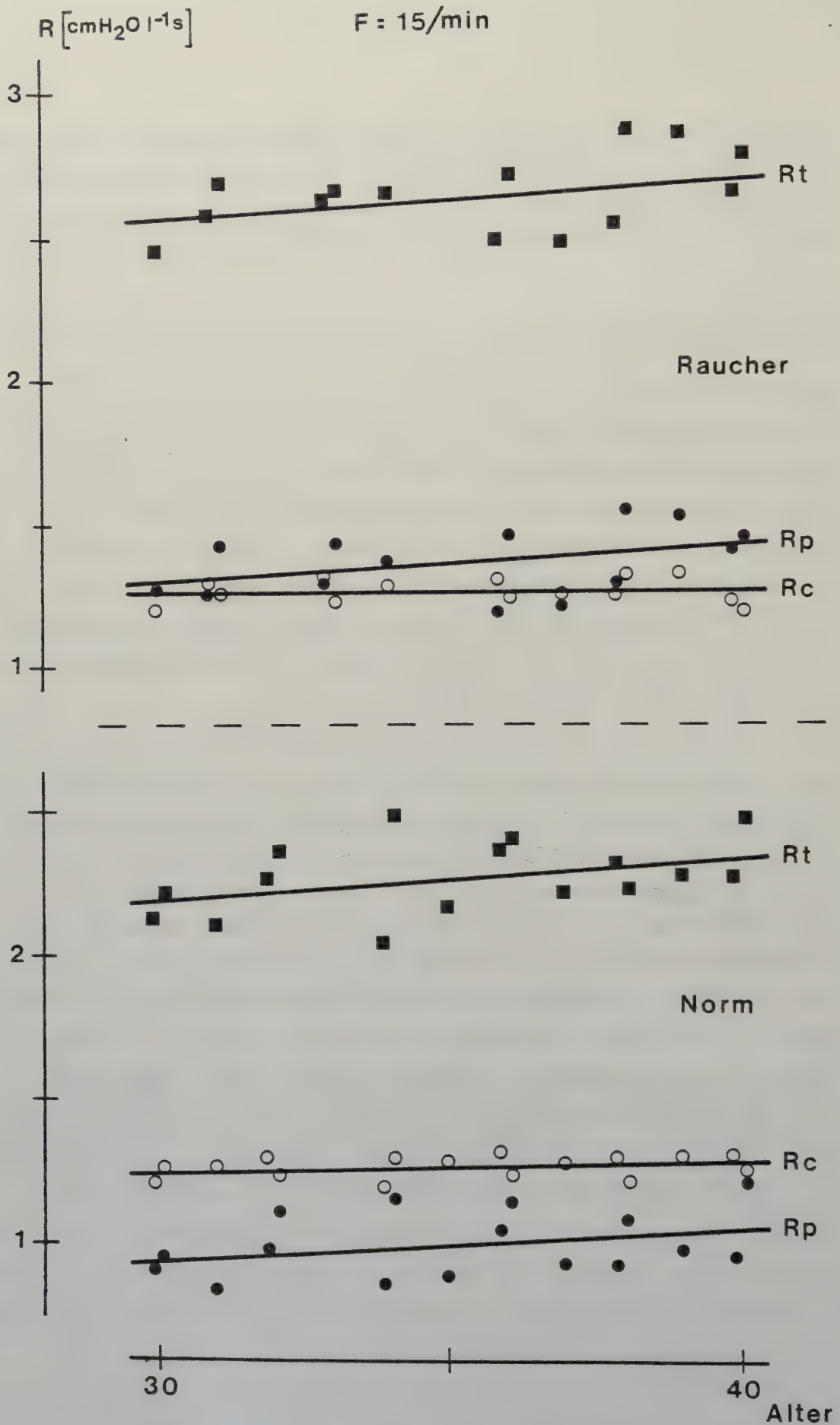


Abb. 6: Einzelwerte und Regressionsgeraden der gesamten Resistance R_t , des zentralen Anteiles R_c und des peripheren Anteiles R_p für normale Lungen und Raucherlungen bei Ruheatmung, vgl. Text.

Tabelle 2

	F = 15/min			F = 75/min			Rp [% Rt]		Prozentuale R-Änderung bei Frequenzsteigerung		
	Rt	Rp	Rc	Rt	Rp	Rc	F = 15/min	F = 75/min	Rt	Rp	Rc
N	2,270	1,003	1,267	2,714	1,364	1,350	44,03	50,03	19,49	35,68	6,581
	0,125	0,117	0,036	0,192	0,190	0,036	2,8	3,4	2,29	3,77	0,504
R	2,625	1,364	1,261	3,306	1,963	1,344	51,89	59,25	25,89	44,26	6,622
	0,122	0,113	0,043	0,20	0,192	0,045	2,23	2,47	2,31	2,75	0,492
Student t - Test	7,861	8,582	0,4187	8,297	8,622	0,432	8,412	8,311	7,597	7,031	0,222

R [cm H₂O · l⁻¹ s]

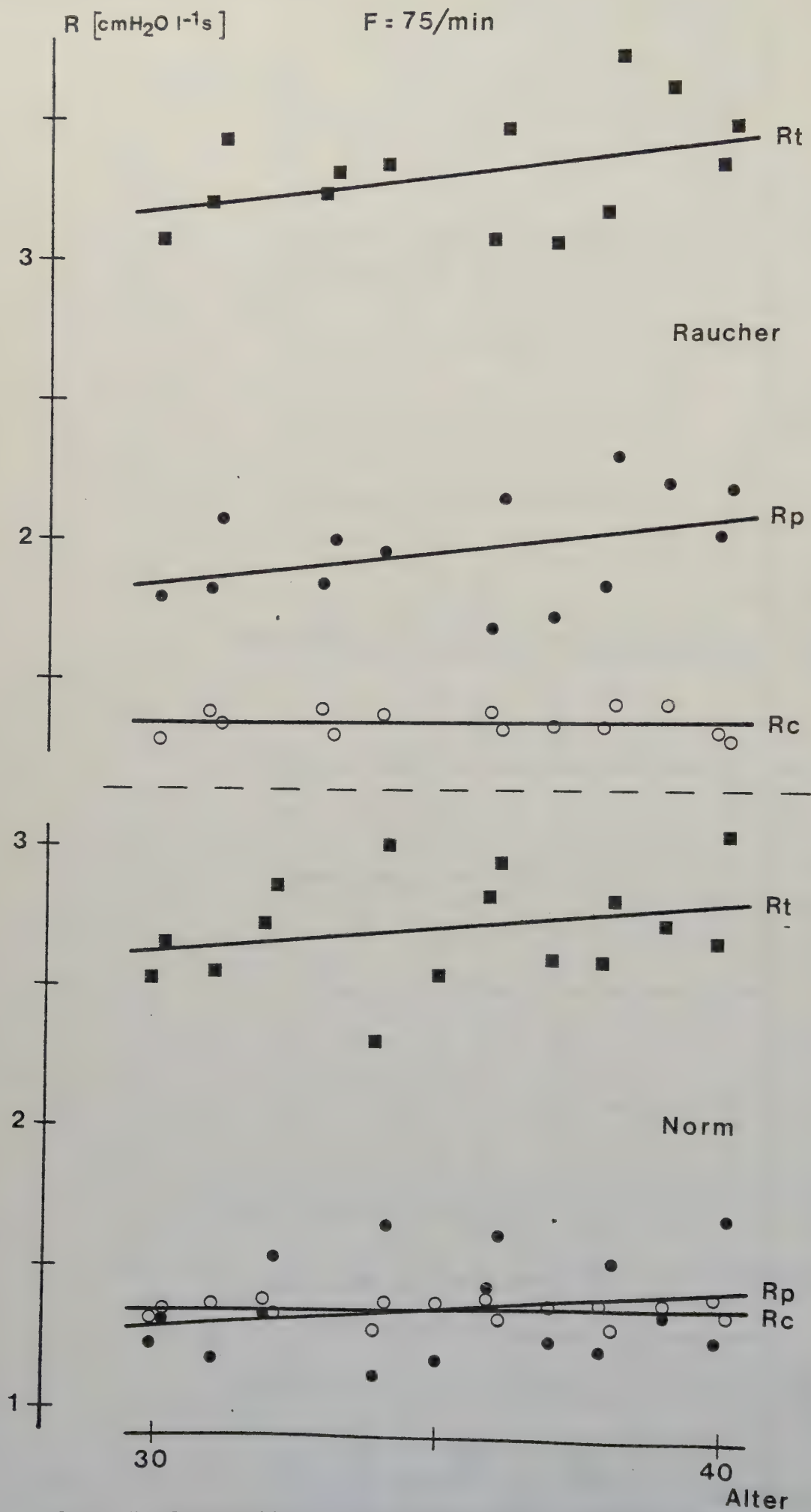


Abb. 7: Darstellung der Werte wie in Abb.6 bei forcierter Atmung, vgl. Text.

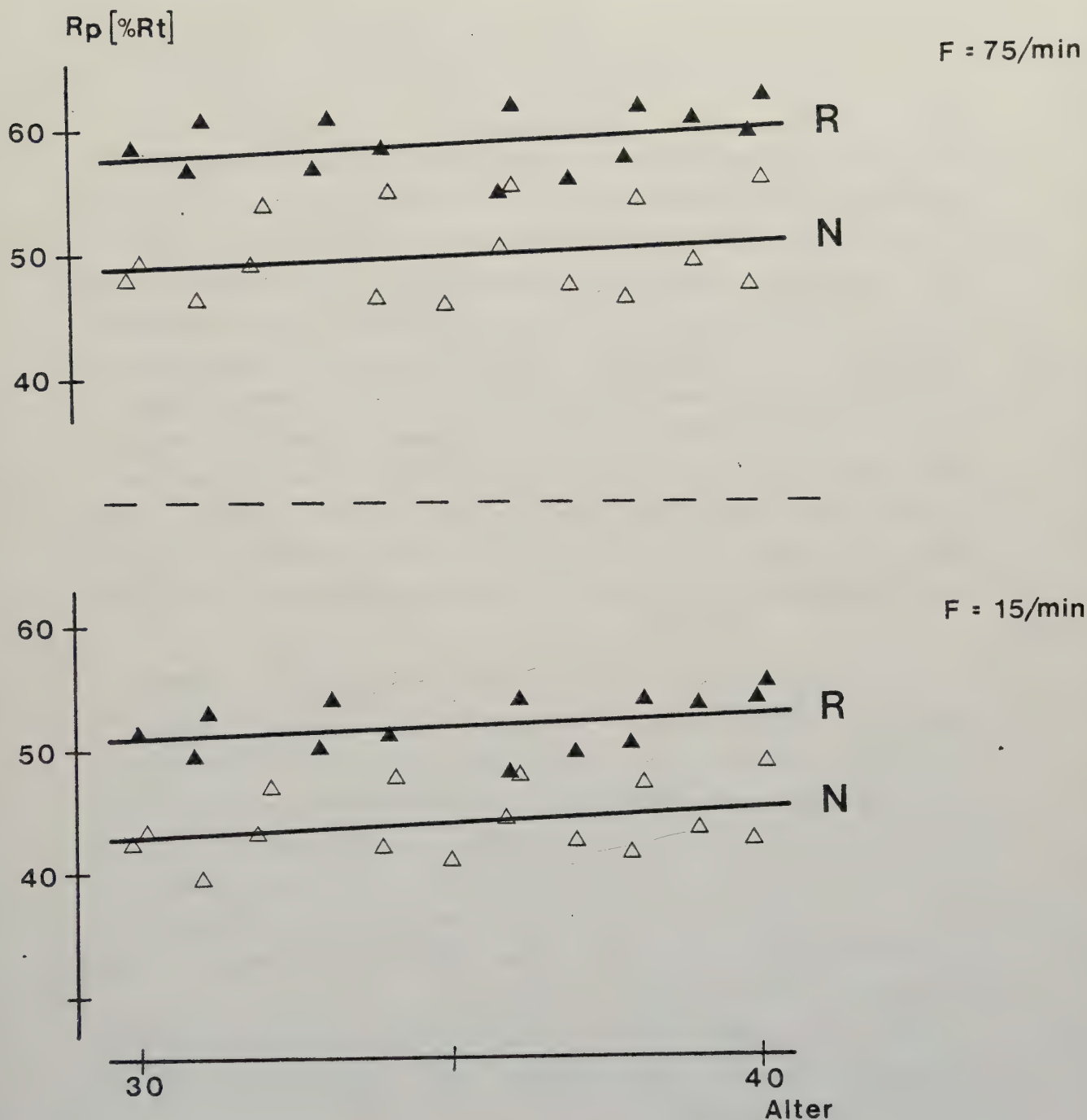


Abb. 8: Einzelwerte und Regressionsgeraden des prozentualen Anteiles von Rp an Rt für normale Lungen (N) und Raucherlungen (R) bei den gemessenen Atemfrequenzen, vgl. Text.

5.6. D a s S t r ö m u n g s w i d e r s t a n d s - a n s t i e g s - V o l u m e n

Nach den Ergebnissen der dynamischen Messungen zeichnen sich die Lungen der R-Gruppe durch eine deutlich über den Normwerten liegende Resistance aus. Nach klinischer Definition besteht an den Lungen ehemaliger Raucher mithin eine geringe Obstruktion. Die selektive Messung von zentraler und peripherer Resistance ließ erkennen, daß die Ursache der obstruktiven Ventilationsstörungen im Bereich peripherer Atemwege liegen muß. Die Tatsache, daß die Werte des alveolären Restdruckes der R-Gruppe über den Werten der N-Gruppe lag, läßt vermuten, daß die obstruktiv wirkenden Veränderungen in der R-Gruppe möglicherweise auf eine Wandschwäche peripherer Luftwege zurückzuführen ist.

In Anlehnung an die Untersuchungen von ISLAM u. ULMER (1977) und ISLAM et al. (1978) wurde das Verhalten der Strömungswiderstände bei unterschiedlicher FRC geprüft. Atemzugvolumen und Atemfrequenz wurden dabei konstant gehalten. Wird die FRC von normalerweise 50% der VC (vgl. 4.2.1.) in kleinen Volumenfraktionen verringert, dann kommt es zunächst zu einer geringen linearen Zunahme von R_p und R_t . Auch für R_c wird eine Zunahme beobachtet, diese ist jedoch geringfügig.

In Abb. 9 ist das Verhalten der Widerstandskomponenten bei unterschiedlichem Lungenvolumen (%V) beispielhaft für eine normale Lunge dargestellt.

Es wird deutlich, daß R_p und somit auch R_t bereits bei einem höheren Lungenvolumen ansteigen als R_c . Eine Analyse der Atemschleifen zeigte, daß der frühere und raschere Anstieg von R_p überwiegend Folge eines expiratorischen R_p -Anstieges mit peripherem Atemwegskollaps war.

Für R_c wurde der gleiche Effekt erst bei einem sehr viel geringeren Lungenvolumen beobachtet. Der Punkt des Strömungswiderstandsanstiegs-Volumen, v_{rb} (volume resistance breaking, ISLAM et al., 1978), wurde aus dem Schnittpunkt der Volumenachse mit der Verlängerung der steil ansteigenden R_p -Kurve ermittelt (vgl. Abb. 9).

Für die N-Gruppe ergab sich für v_{rb} ein Mittelwert von 22,03% (SD = 2,32) der VC. In der R-Gruppe lag dieser Wert mit 28,1% (SD = 2,89) signifikant höher ($t = 6,365$).

Für den volumenabhängigen Anstieg von R_c bestanden keine signifikanten Unterschiede.

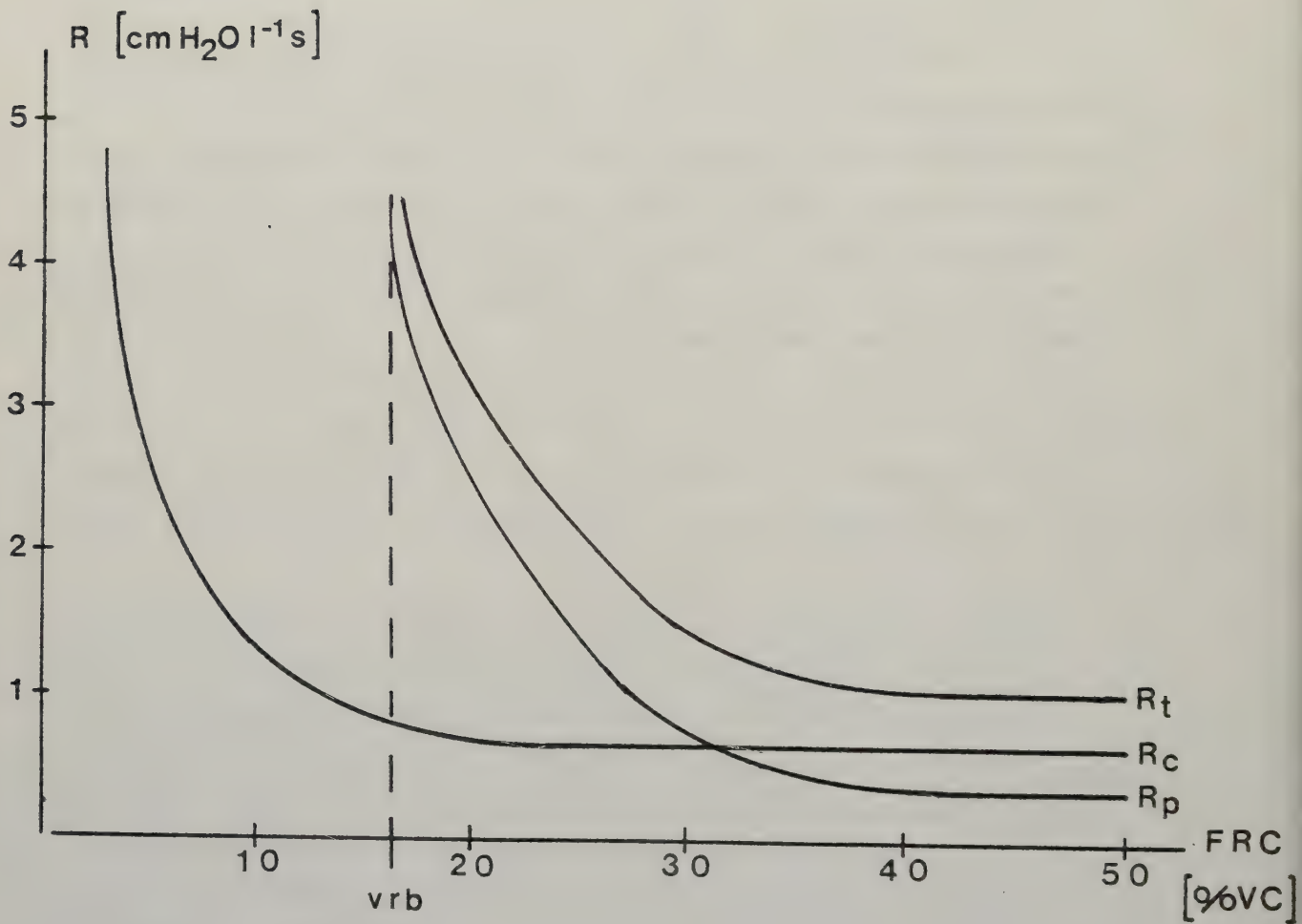


Abb. 9: Das Verhalten von R_t , R_c und R_p bei Erniedrigung der FRC (%VC) am Beispiel einer normalen Lunge.
vrb = volume resistance breaking. Vgl. Text.

6. D i s k u s s i o n

6. 1. H i s t o l o g i s c h e B e f u n d e

An den Lungen der N-Gruppe und der R-Gruppe fanden sich im Bereich größerer Atemwege nicht selten Epithelmetaplasien und/oder Zeichen einer Dyskrinie sowie Zeichen einer intramuralen Bronchitis. Die Tatsache, daß sich für Rc in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede fanden, zeigt, daß derartige Veränderungen nicht zu wesentlichen Rückwirkungen auf die Strömungsmechanik führen. Wesentliche pathologische Befunde wurden an den Raucherlungen in der Peripherie gefunden. Es handelt sich hier durchweg um Zeichen einer chronischen Bronchiolitis mit lockeren chronischen entzündlichen Infiltraten. Vereinzelt waren auch neutrophile Granulozyten nachweisbar.

Bei erhaltendem Wandaufbau waren die terminalen und die respiratorischen Bronchiolen leicht ektatisch, in jedem Fall fand sich in allen Lungen ein etwa gleichartiges, beginnendes zentrolobuläres Emphysem.

Im Gegensatz zu den normalen Lungen fanden sich an den Raucherlungen in den Alveolen und in terminalen Bronchiolen sehr zahlreiche pigmentierte Alveolarmakrophagen. Gleichartiges feinkörniges Pigment war häufig auch im Interstitium abgelagert. Durch entsprechende Färbemethoden konnte ausgeschlossen werden, daß es sich um Hämosiderinpigment handelt.

6.2. D i e L u n g e n v o l u m i n a

Für eine standardisierte Messung der atemmechanischen Parameter gesunder und pathologisch veränderter Lungen

mußten bestimmte Lungenvolumina und gleiche Beatmungsbedingungen festgelegt werden (vgl. 4.2.1.). Bei der Einteilung der Lungenvolumina, insbesondere des Residualvolumens RV und der Totalkapazität TLC, war es aus praktischen und methodischen Gründen wünschenswert, diese Volumina über einen bestimmten statischen Druck zu definieren. Die Problematik einer befriedigenden, den vitalen Bedingungen nahekommenden Definition der Lungenvolumina bei postmortalen Untersuchungen wurden von zahlreichen Autoren betont (HARTUNG, 1959; PETTY et al., 1965; PARK et al., 1969; STIGOL et al., 1977 und THURLBECK, 1979).

Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen wurde in vergleichbaren Untersuchungen anderer Autoren die TLC zu- meist bei einem statischen intrapulmonalen Druck von weniger als 25 cm H₂O definiert. In den meisten Untersuchungen wurde ein Druck von 20 cm H₂O gewählt (PRATT u. KLUGH, 1961; HARTUNG u. BÜTTINGHAUS, 1967; SILVERS et al., 1974). Lediglich in den Untersuchungen von NIEWOEHNER u. KLEINERMAN (1974) und von THURLBECK (1979) wurde die TLC ebenfalls bei einem statischen intrapulmonalen Druck von 25 cm H₂O definiert.

Von den meisten Untersuchern wird angegeben, daß das Minimalvolumen nach Deflation der Lungen die genaueste Bezugsgröße bei der Bestimmung postmortaler Lungenvolumina sei, weil dieses Volumen gute Korrelationen zu den klinischen Werten von RV ergab (PRATT et al., 1965; WOHL et al., 1968 und PARE et al., 1978).

Nach dem Ergebnis der eigenen Messungen betrug die Abweichung von RV von den klinischen Sollwerten an den normalen Lungen im Mittel +4,9%, in der Gruppe der Raucherlungen lag der Mittelwert mit 14,1% signifikant über dem Sollwert. Die mittlere prozentuale Abweichung der TLC

von den klinischen Normwerten lag dagegen bei den normalen Lungen um 5,94% und bei den Raucherlungen um 4,71% über den Normwerten.

Die Differenz dieser Mittelwerte war statistisch nicht signifikant. Diese im eigenen Untersuchungsgut nachgewiesene gute Korrelation zwischen dem postmortal definierten Volumen der TLC und den klinischen Sollwerten stimmte mit neueren Untersuchungsergebnissen von THURLBECK (1979) gut überein.

In einer früheren Studie konnte gezeigt werden, daß Surfactantschädigungen in Erwachsenenlungen zu signifikanten Abnahmen von RV, nicht aber zu Rückwirkungen auf die TLC führen (WIERICH, 1980). Die hier nachgewiesene Zunahme von RV in den Raucherlungen macht deutlich, daß diese Größe als subtiler Parameter für das Vorliegen geringer pathologischer-Lungenveränderungen angesehen werden kann. Es ergibt sich auch, daß die bei einem statischen Druck von 25 cm H₂O definierte TLC für normale Lungen und für Lungen mit geringen pathologischen Veränderungen das sicherste Bezugsvolumen für postmortale Untersuchungen darstellt.

Die signifikante Zunahme von RV in den Raucherlungen deutet auf eine vermehrte Kollapsneigung der Bronchiolen hin, die in Analogie zu klinischen Messungen des "closing volume" eine Zunahme von RV zur Folge hat.

6.3. Die statische Compliance

Die Werte der auf das Volumen der FRC bezogenen statischen Compliance C_{st} ergaben in der R-Gruppe einen Mittelwert, der mit 0,474 signifikant über dem Mittelwert von 0,338

der N-Gruppe lag.

Durch Messungen der Cst läßt sich sowohl in vivo als auch in vitro eine Aussage über die elastische Retraktionskraft der Lunge gewinnen.

Die Retraktionskraft der Lunge resultiert aus einer komplexen Verknüpfung verschiedener Elemente. Von den morphologisch faßbaren Strukturen kommt dem Fasersystem für die Retraktionskraft (Elastizität) eine überragende Bedeutung zu. Auch die Oberflächenspannung an der alveolären Grenzfläche wirkt sich wesentlich auf die elastische Retraktionskraft aus. Wie an statischen Messungen an isolierten Lungen gezeigt werden konnte, entfallen auch beim Erwachsenen noch etwa 30 - 40% der statischen elastischen Retraktionskraft auf Oberflächenspannungskräfte (KLUGE, 1967; WIERICH, 1980).

Eine entsprechende Rückwirkung der Oberflächenspannungskräfte auf den dynamischen Vorgang der Atmung läßt sich aus diesem Ergebnis aber nicht ableiten. Es ist vielmehr wahrscheinlich, daß den Oberflächenspannungskräften beim Erwachsenen unter dynamischen Bedingungen eine geringere Bedeutung zukommt als dies bei Neugeborenen der Fall ist (SAIBENE u. MEAD, 1969; WIERICH, 1980).

Von den morphologischen Strukturen sind es die elastischen Fasern, denen im Bereich physiologischer Lungenvolumina die wesentliche Bedeutung für die Elastizität bzw. Retraktionskraft der Lunge zukommt (BOYDEN, 1953; KRAHL, 1959; COLLET u. DES BIENS, 1974). Dabei wird die Elastizität der Lunge nicht nur durch die individuellen Eigenschaften elastischer Fasern bestimmt, sondern durch deren Anordnung und deren Zusammenspiel (HOPPIN et al., 1975).

In unterer und mittlerer Dehnungslage kommt den nur gering dehnbaren kollagenen Fasern für die Elastizität der Lunge eine untergeordnete Bedeutung zu. Diese Fasern werden

hauptsächlich als begrenzendes Element in hoher Dehnungslage der Lungen, in der das statische P-V-Diagramm scharf zur Druckachse abknickt, angesehen (HARTUNG, 1960; GIESE, 1961; MEAD, 1961; RADFORD, 1964; MILIC-EMILI, 1974). Ein entsprechender Knick der statischen P-V-Kurve war bei der Inflation in der N-Gruppe und in der R-Gruppe beim Erreichen der TLC in jedem Fall nachweisbar. Aus dieser Beobachtung und aufgrund der Tatsache, daß sich für die TLC keine signifikanten Unterschiede ergaben, folgt, daß eine Schädigung der kollagenen Fasern in den Lungen der R-Gruppe nicht vorliegen kann. Der durch die im Mittel stark erhöhten Cst-Werte nachgewiesene Elastizitätsverlust der Raucherlungen ist somit wahrscheinlich Folge einer Schädigung elastischer Fasern.

Als Normwert klinischer Untersuchungen wird für Cst von ULMER et al. (1976) ein Wert von 0,2 l/cm H₂O angegeben. Der eigene Mittelwert normaler Lungen liegt mit 0,34 l/cm H₂O signifikant über diesem Sollwert. Diese Diskrepanz ist wohl im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß bei klinischen Untersuchungen statische Meßbedingungen nur näherungsweise realisierbar sind, weil es auch in der gesunden Lunge eine gewisse Zeit dauert bis sich der intrapulmonale Druck insbesondere in peripheren Lungenabschnitten stabilisiert. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen ist dieses Zeitintervall bis zum Druckausgleich erheblich größer. In der R-Gruppe wurde ein Mittelwert von 45 s gemessen. Wenn aber in der Lungenperipherie noch kein Druckausgleich stattgefunden hat, dann gehen auch Strömungswiderstände in den Wert von Cst ein. Es ist außerdem bekannt, daß bei der indirekten klinischen Messung von Cst durch die unterschiedliche Position der Oesophagussonde und durch den muskulären Tonus des Oesophagus mit

einem unsystematischen Fehler von etwa $\pm 20\%$ zu rechnen ist. Somit wird verständlich, daß klinische Messungen von Cst vergleichsweise ungenau sein müssen, und daß die ermittelten Werte niedriger ausfallen als dies an isolierten Lungen der Fall ist.

6.4. D e r a l v e o l ä r e R e s t d r u c k

In allen Lungen war nach der Deflation noch ein alveolärer Restdruck nachweisbar. Wie bereits angedeutet wurde (vgl. 5.3.), muß dieser positive alveoläre Restdruck dadurch zustande kommen, daß Bronchiolen mit einem Innendurchmesser von weniger als 2 mm kollabieren, bevor der elastische Retraktionsdruck auf Null absinkt. Ursache dieses Kollapses ist wahrscheinlich eine negative Druckwelle, die sich auch bei vorsichtiger Deflation im Bronchialsystem ausbildet. Diese von zentral nach peripher verlaufende Druckwelle führt zu einem Kollaps sobald sie Bronchien erreicht, die diesem Druck keine entsprechenden Kräfte entgegensetzen können.

Die Feststellung, daß in der normalen isolierten menschlichen Lunge im Kollapszustand ein Kollaps der Bronchiolen erfolgt, wurde bereits in einer wenig bekannten, aber sehr ausführlichen und für die damalige Zeit sehr exakten Untersuchung getroffen. Sie wurde von SONNE im Jahre 1923 publiziert. Die eigenen Befunde stimmen weiterhin prinzipiell mit den Ergebnissen der in neuerer Zeit durchgeführten Tierversuche von MITHOEFER (1965) und CAVAGNA et al. (1967) überein. Diese Untersuchungsergebnisse zeigten, daß im Kollapszustand der Lungen die Verbindung zwischen Alveole und Trachea durch einen wahrscheinlich peripher lokalisierten Luftwegskollaps unterbrochen ist. Weiter-

hin konnten diese Autoren nachweisen, daß im Lungenkollaps die Alveolen nicht kollabiert sind. Indirekte klinische Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen haben ebenfalls ergeben, daß bei niedriger FRC ein Kollaps peripherer Atemwege vorkommen kann (BURGER u. MACKLEM, 1968 ; HOLLAND et al., 1968 ; CRAIG et al., 1971).

BERNSTEIN (1957) kam aufgrund statischer Messungen an Lungen lebender Tiere zu dem Schluß, daß im Kollapszustand der Lunge selektiv die Alveolen aufgrund der Oberflächenspannungskräfte kollabieren. Auch VELLODY et al. (1978) kommen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse an narkotisierten und relaxierten Patienten zu ähnlichen Ergebnissen.

Es ist allgemein bekannt, daß Oberflächenspannungskräfte als ein Teil der Retraktionskraft an der alveolären Grenzfläche die Tendenz haben, den Radius der Alveole zu verkleinern. Es ist allerdings nicht anzunehmen, daß dieser physiologische Mechanismus in der gesunden Lunge im Kollaps, also bei einem Volumen, daß etwa dem Volumen des RV gleichgesetzt werden kann, bis in den pathologischen Zustand der Alveolaratelektase führt (MEAD, 1961). Bereits eine Beobachtung des subpleuralen alveolären Gewebes der normalen Lunge im Kollaps mittels einer Lupe läßt erkennen, daß ein Kollaps in diesem peripheren Lungengewebe nicht erfolgt. Nach den eigenen Ergebnissen läßt sich ein solcher selektiver Alveolarkollaps ausschließen, weil der Alveolardruck im Kollaps dann auf Null absinken müßte. Es liegt nahe, die unterschiedlich hohen Werte des alveolären Restdruckes auf eine unterschiedliche Lokalisation des Bronchiolenkollapses zurückzuführen. Die Richtigkeit dieser Annahme würde bedeuten, daß zwischen den Werten des alveolären Restdruckes und den Werten von RV eine Korrelation bestehen müßte. Eine

derartige Beziehung ist in der Tat gegeben. Die Korrelation zwischen den Einzelwerten der normalen Lunge ist statistisch signifikant ($r = 0,648$). Aufgrund dieser positiven Korrelation ergibt sich, daß das Kollapsvolumen der Lunge durch den Kollaps peripherer Atemwege bestimmt wird.

Die Messungen des alveolären Restdruckes haben gezeigt, daß periphere Luftwege gegenüber zentralen Luftwegen durchweg eine geringere Stabilität aufweisen. Diese geringe Stabilität resultiert wahrscheinlich aus der Tatsache, daß die Wände der zentralen und intermediären Bronchien im Vergleich zu den Bronchiolen durch ein stärkeres fibro-elastisches Fasergerüst und durch Knorpel besser armiert sind.

In der Gruppe der Raucherlungen lag der mittlere Wert des alveolären Restdruckes signifikant über den Werten normaler Lungen. Mithin ist anzunehmen, daß in diesen Lungen eine sehr viel stärkere Kollapsneigung im Bereich der Bronchiolen besteht, die wahrscheinlich auf einen Verspannungsverlust terminaler Bronchiolen zurückzuführen ist. Auch für diese Gruppe ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen den Werten des alveolären Restdruckes und den Werten von RV ($r = 0,637$).

Nach den Ergebnissen der statischen Messungen ist festzuhalten, daß in der Gruppe der Raucherlungen die Elastizität gegenüber der Norm verringert ist, und daß dieser Elastizitätsverlust auf Veränderungen in der Lungenperipherie zurückzuführen ist.

6.5. D i e d y n a m i s c h e C o m p l i a n c e

Die Messung der dynamischen Compliance erfolgte bei einer

Frequenz von 15/min und 75/min.

Unter dynamischen Bedingungen kann die Compliance C_{dyn} als Quotient aus Druck- und Volumenänderung zum Zeitpunkt der Strömungsumkehr ($\dot{V} = 0$) keine exakte Aussage über die Lungenelastizität geben, weil dieser Parameter per definitionem an ein statisches System gebunden ist. Im Zusammenhang mit den statischen Druck-Volumenmessungen wurde bereits angedeutet, daß bei klinischen Messungen ein unvollständiger Druckausgleich in peripheren Luftwegen dazu führen kann, daß Strömungswiderstände in den Wert der Compliance eingehen. Unter dynamischen Bedingungen macht sich dieser Einfluß naturgemäß sehr viel stärker bemerkbar. Obwohl es sich also bei dem Parameter des dynamischen Druck-Volumen-Quotienten um eine funktionelle Größe handelt, hat sich der von COMROE et al. (1962) eingeführte, irreführende Begriff der C_{dyn} durchgesetzt. Diese Größe kann aber nach dem Ergebnis zahlreicher Untersuchungen lediglich unter bestimmten Voraussetzungen eine näherungsweise Information über die elastischen Eigenschaften vermitteln (PAINE, 1940; DEAN u. VISSCHER, 1941; OTIS et al., 1950; MOUNT, 1955; MEAD, 1961; STAUB, 1963; ULMER et al., 1976; SASAKI et al., 1977).

Eine Analyse der eigenen Meßergebnisse bestätigt diese Feststellung. Für die normale Lungen ergab sich bei Ruheatmung eine straffe Korrelation zwischen den Werten von C_{st} und den Werten von C_{dyn} ($r = 0,82$). An der Gruppe der Raucherlungen war die entsprechende Korrelation wesentlich schlechter ($r = 0,553$). Daraus folgt, daß die Werte der C_{dyn} in der normalen Lunge bei ruhiger Atmung eine noch hinreichend genaue Information über die Elastizität beinhalten. In der Gruppe der obstruktiv veränderten Raucherlungen ist diese Information weitaus geringer. Hier werden bereits andere Einflußgrößen deutlich.

Für die Werte der C_{dyn} , die bei forcierter Atmung gemessen wurden, ließen sich keinerlei Korrelationen mit statischen Funktionsparametern nachweisen. Somit erweist sich die eingangs getroffene Feststellung, daß die C_{dyn} nur unter bestimmten Voraussetzungen eine Information über die elastischen Eigenschaften der Lunge beinhaltet, als richtig.

Zahlreiche Untersuchungen über die in C_{dyn} enthaltenen Einflußgrößen haben ergeben, daß dieser Parameter und insbesondere seine Beziehung zur Atemfrequenz geeignet ist, eine Aussage über die Verteilung des Ventilationsvolumens in der Lunge zu ermöglichen (FOWLER et al., 1952; OTIS et al., 1956; MEAD, 1961; ULMER et al., 1962; GOMEZ, 1965; JÄGER, 1967; WOOLCOCK et al., 1969; BOBBAERS et al., 1975; ULMER et al., 1976).

Die Verteilung des Ventilationsvolumens kann in den Lufträumen der Lunge gleichmäßig oder ungleichmäßig erfolgen. Es wurde in diesem Zusammenhang der Begriff der ventilatorischen Homogenität bzw. der ventilatorischen Inhomogenität geprägt (MEAD et al., 1955; OTIS et al., 1956; GOMEZ et al., 1965; JÄGER, 1967).

Nach den Ergebnissen der Modellvorstellungen und Untersuchungen von OTIS et al. (1956), HOGG et al. (1968) und WOOLCOCK et al. (1969) wird davon ausgegangen, daß in peripheren Lungeneinheiten ein gleiches und frequenzunabhängiges Produkt aus R- und C-Komponenten besteht ($R \times C = \text{Zeitkonstante } t$). Die Autoren folgern weiterhin, daß regionale Unterschiede der elastischen Komponenten und Erkrankungen der peripheren Atemwege zu einem frequenzabhängigen Abfall der C_{dyn} , also zu einer ventilatorischen Inhomogenität, führen. Die eigenen Unter-

suchungen ließen bereits an den normalen Lungen eine signifikante Abnahme der Cdyn bei Steigerung der Frequenz erkennen. Es fand sich im Normalfall eine mittlere Abnahme der Cdyn von 33%. Somit ist anzunehmen, daß der von OTIS et al. (1956) angenommene Idealfall gleicher peripherer R-C-Produkte auch in der normalen Lunge nicht gegeben ist. Die Feststellung, daß eine Abnahme der Cdyn mit steigender Frequenz Ausdruck einer ventilatorischen Verteilungsstörung ist, wird dadurch jedoch nicht eingeschränkt.

In der Gruppe der Raucherlungen ergab sich bei Frequenzsteigerung eine Abnahme der Cdyn von 55,6%. Die Differenz zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen war hochsignifikant. Durch dieses Ergebnis wird die Annahme bestätigt, daß Veränderungen an den Bronchiolen, wie sie an der Gruppe der Raucherlungen vorlagen, zu ventilatorischen und mechanischen Inhomogenitäten mit starker Rückwirkung der Frequenz auf die Cdyn führen. Morphologisches Substrat dieser funktionellen Störungen kann in den Lungen der Raucher lediglich die periphere Texturstörung mit Ektasie der Bronchiolen und Auflockerung der peripheren Lungenstrukturen und mangelhafter Verspannung der Bronchiolen sein.

Ein Vergleich der eigenen Meßwerte mit klinischen Meßwerten ist nur bedingt möglich, weil die klinisch gemessenen Werte der Cdyn häufig nicht als Absolutwert, sondern als prozentuale Abweichung von den Werten der Cst angegeben werden. Verwertbare Angaben über klinische Normwerte aus vergleichbarem Lebensalter weisen eine relativ breite Streuung auf, die auf methodische Unterschiede der einzelnen Untersuchungen zurückzuführen sind. Von COMROE (1968) und ULMER et al. (1976) wird der Normwert mit

0,2 l/cm H₂O angegeben. Andere Autoren geben Werte von 0,15, 0,12, 0,19, 0,23 und 0,24 l/cm H₂O an (FRANK et al., 1957; HAMM et al., 1962; MACKLEM u. BECKLAKE, 1963; BACHOFEN, 1967; FORKERT et al., 1975).

Der Mittelwert dieser aufgeführten klinischen Normwerte der C_{dyn} bei Ruheatmung beträgt 0,2 l/cm H₂O. Der postmortal an den normalen Lungen gemessene Mittelwert beträgt 0,26 l/cm H₂O. Bei einer Differenz von weniger als 30% ergibt sich somit eine relativ gute Übereinstimmung zwischen den mittleren klinischen Normwerten und den postmortal ermittelten Werten normaler Lungen.

Der starke Abfall der C_{dyn} an den Raucherlungen, an denen sich durchweg ein beginnendes zentrolobuläres Emphysem fand, läßt erkennen, daß mit steigender Frequenz die Ventilation zunehmend inhomogen wird. Nach theoretischen Überlegungen von MEAD et al. (1970) ist für das Lungenemphysem eine solche Inhomogenität nicht zu erwarten. Bei derartigen Modellvorstellungen wird allerdings ein gleichmäßig über die gesamte Lunge verteilter Parenchymschwund mit homogen verteilter Abnahme der Elastizität und gleichförmigem Widerstandsanstieg durch geringere Verspannung der Bronchiolen vorausgesetzt. Dieser Idealfall, in dem keine direkten pathologischen Veränderungen an den Bronchiolen und Bronchien vorliegen, ist im Tierversuch nach papaininduziertem Emphysem nachgewiesen worden (PARK et al., 1969). Die Erfahrung bei der Untersuchung menschlicher Lungen zeigt jedoch, daß insbesondere das mikroskopische Bild keinesfalls gleichförmig ist. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß in der Tierlunge die kollaterale Ventilation weitaus besser ist als in der menschlichen Lunge.

6.6. Die Strömungswiderstände

Die Strömungswiderstände wurden bei den verschiedenen Frequenzen als totale Resistance R_t , periphere Resistance R_p und zentrale Resistance R_c getrennt gemessen und in den Ergebnissen dargestellt.

Für die Mittelwerte von R_c konnte in beiden Gruppen keine signifikante Differenz nachgewiesen werden.

Für R_t fand sich bei Ruheatmung ein mittlerer Normalwert von $2,27 \text{ cm H}_2\text{O/l s}$, bei forcierter Atmung stieg dieser Mittelwert auf $2,71 \text{ cm H}_2\text{O/l s}$ an. Bei Ruheatmung betrug der mittlere prozentuale Anteil von R_p an R_t 44% und bei forcierter Atmung 50%. Zwischen den jeweiligen R_t - und R_p -Werten bestanden hochsignifikante Korrelationen, d.h. die frequenzabhängige Zunahme von R_t war fast ausschließlich auf einen Anstieg von R_p zurückzuführen.

In der Gruppe der Raucherlungen lagen die R_t -Werte bei Ruheatmung und bei forcierter Atmung mit $2,63 \text{ cm H}_2\text{O/l s}$ bzw. $3,31 \text{ cm H}_2\text{O/l s}$ signifikant über den Mittelwerten normaler Lungen. Der prozentuale Anteil von R_p an R_t lag im Mittel bei Ruheatmung mit 51,9% und bei forcierter Atmung mit 59,3% signifikant über den entsprechenden Werten normaler Lungen. Auch in dieser Gruppe war die frequenzabhängige Zunahme von R_t fast ausschließlich auf einen Anstieg von R_p zurückzuführen.

Die Ergebnisse über die Verteilung der Strömungswiderstände in normalen Lungen stimmen mit den Meßergebnissen von WIERICH (1979), die an einem weitaus größeren Kollektiv ($n = 68$) erhoben wurden, im wesentlichen überein.

Die eigenen R_p -Messungen an normalen Lungen und die Meßergebnisse von WIERICH stehen in eindeutigen Widerspruch

zu entsprechenden Meßergebnissen, die in neuerer Zeit durchgeführt wurden und allgemeine Anerkennung fanden. Diese Messungen wurden erstmals von MACKLEM u. MEAD (1967) mit Hilfe eines retrograden Katheters an zwei isolierten menschlichen Lungen und Tierlungen durchgeführt. Weitere Untersuchungen, die von MACKLEM et al. (1968) wie von HOGG et al. (1970) an insgesamt 10 isolierten menschlichen Lungen durchgeführt wurden, ergaben einen Anteil von R_p der etwa 10% der gesamten Resistance betrug. Trotz des relativ geringen Stichprobenumfanges kamen diese Autoren zu der Feststellung, daß die Höhe von R_p im Vergleich zu R_c normalerweise bedeutungslos sei.

Die klinischen Untersuchungen von SILVERS et al. (1974) sowie die indirekten R_p -Messungen, die von NIEWOEHNER u. KLEINERMAN (1974) an einer größeren Anzahl isolierter menschlicher Lungen durchgeführt wurden, ergaben allerdings einen höheren Anteil für R_p .

Von NIEWOEHNER u. KLEINERMAN (1974) und von WIERICH (1979) liegen kritische Betrachtungen der Meßergebnisse und Meßmethoden, die zu einem sehr niedrigen R_p -Anteil führen können, vor. Nach diesen Ausführungen sprechen methodische sowie Fehler im theoretischen Ansatz dafür, daß der R_p -Anteil wesentlich unterschätzt würde. Auch die Frage eines systematischen Fehlers bei der eigenen Versuchsanordnung für die postmortale Funktionsanalyse wurde von WIERICH nach kritischer Prüfung verneint.

Es wurde bereits erwähnt, daß eine Abnahme der C_{dyn} bei Steigerung der Atemfrequenz als sensibler Parameter für pathologische Veränderungen an den Bronchiolen angesehen wird (OTIS et al., 1956; MILLS et al., 1963; WOOLCOCK et al., 1969; INGRAM u. O'CAIN, 1971; McFADDEN et al., 1974 und ULMER et al., 1976).

Wie gezeigt werden konnte, war eine frequenzabhängige Abnahme der Cdyn auch an den normalen Lungen nachweisbar, eine stärkere prozentuale Abnahme fand sich allerdings an den Raucherlungen. Nach den Ergebnissen der Untersuchungen über die Frequenzabhängigkeit von Cdyn und nach den eigenen Meßergebnissen mit hohem Rp an normalen Lungen und an den Raucherlungen wäre zu erwarten, daß eine Korrelation zwischen diesen Größen besteht. Wie aus Abb. 10 ersichtlich ist, besteht zwischen der prozentualen Zu- und Abnahme von Rp und Cdyn bei Steigerung der Frequenz von 15/min auf 75/min tatsächlich eine signifikante Korrelation. Diese Tatsache beweist eindeutig, daß den Bronchiolen wegen des hohen Rp auch bereits in den normalen Lungen eine große funktionelle Bedeutung zukommt. Diese Feststellung deckt sich mit den Überlegungen von PARDAENS et al. (1972) und VAN DE WOESTIJNE (1976), die zu dem Ergebnis kamen, daß bei einem geringfügigen Anteil von Rp keine Frequenzabhängigkeit von Cdyn zu erwarten wäre.

An den Raucherlungen mit beginnendem zentrolobulären Emphysem lag wegen der erhöhten Resistance, die auf eine Zunahme von Rp zurückzuführen war, gemäß klinischer Definition eine obstruktive Lungenerkrankung vor (MEIER-SYDOW et al., 1970; ULMER et al., 1976 und andere).

Nach einfachen Modellvorstellungen lassen sich chronische obstruktive Veränderungen peripherer Luftwege unter anderem auf die beiden folgenden morphologischen Veränderungen zurückführen:

1. Chronische Entzündungen der Bronchiolen, die entweder zu einer Wanddestruktion mit nachlassender Wandstabilität oder zu einer Zunahme der Wandstärke mit einer Abnahme des Innendurchmessers führen.

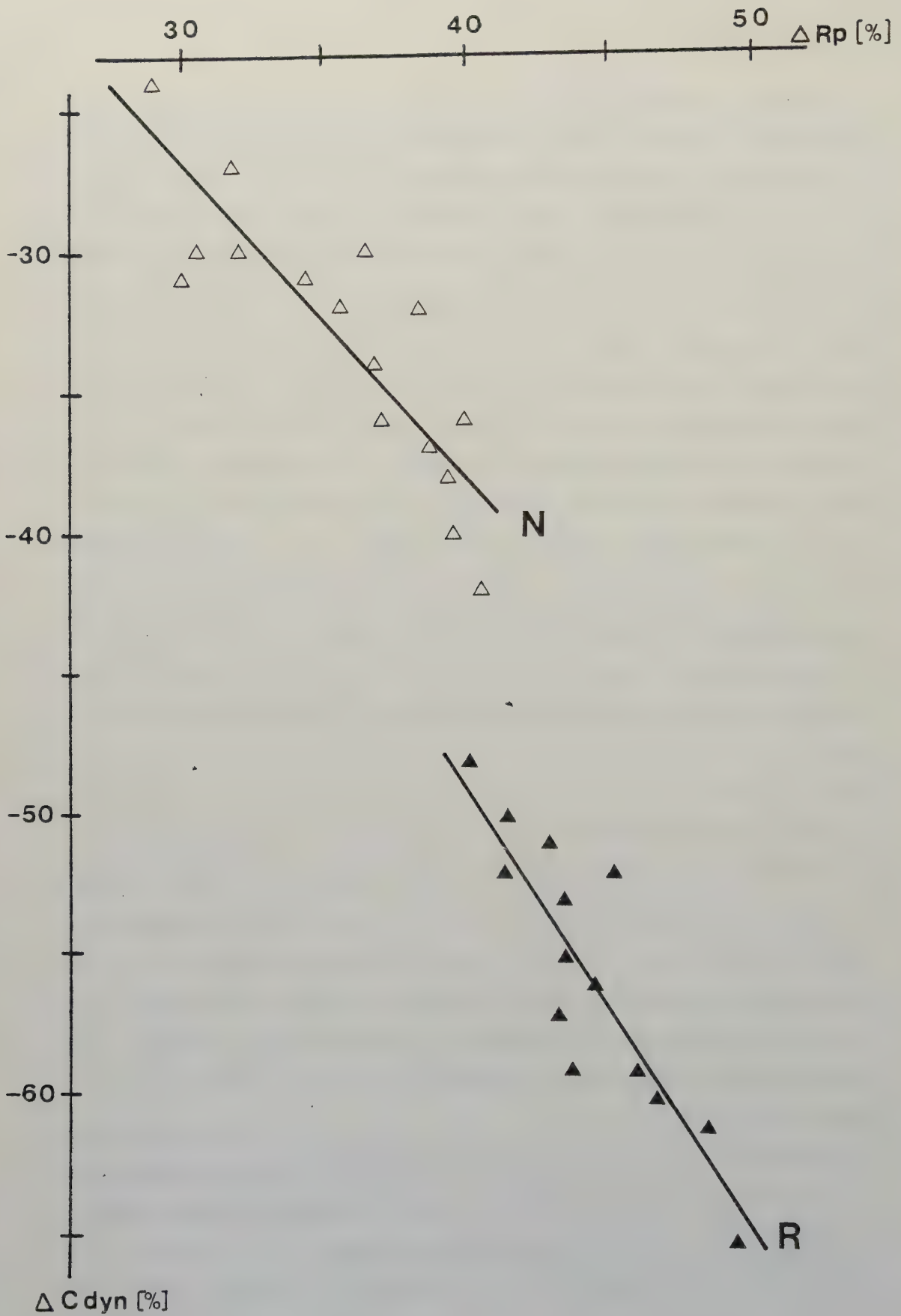


Abb. 10: Korrelation zwischen prozentualer Abnahme der C_{dyn} und prozentualer Zunahme von R_p bei normalen Lungen (N) und Raucherlungen (R).

2. Das chronische Lungenemphysem bei dem insbesondere in der Lungenperipherie eine Rarifizierung des Parenchyms mit Verspannungsverlust der Bronchiolen zur Wirkung kommt.

Dabei kann es natürlich auch zunächst zu einer Lichtungseinengung der Bronchiolen und zu einem nachfolgenden poststenotischen Emphysem kommen. Die Erfahrung zeigt, daß beide Mechanismen häufig kombiniert anzutreffen sind und daß beim Vorliegen eines chronischen Emphysems oft nicht mehr eindeutig zu entscheiden ist, ob es sich um ein Emphysem mit aufgepfropften entzündlichen Veränderungen handelt oder ob im Gefolge einer chronischen Bronchitis mit Bronchiolitis und einer damit verbundenen Wandschwäche und/oder Lichtungseinengungen der Luftwege ein bronchiolo-bronchostenotisches Emphysem entstanden ist.

Um diese pathogenetischen Zusammenhänge zu verdeutlichen, wurde von GIESE u. HARTUNG (1964) eine entsprechende Abgrenzung zwischen den primär atrophischen Emphysem- und den sekundären Emphysemformen vorgeschlagen.

In den Raucherlungen fand sich histologisch nach Fixation der Lungen im Bereich der TLC eine Ektasie der Bronchiolen und ein beginnendes zentrolobuläres Emphysem. Der Nachweis ektatischer Bronchiolen ist eine statische Beobachtung, die funktionell mit einer normalen oder gar erniedrigten peripheren Resistance verbunden sein könnte. Die funktionellen Rückwirkungen dieser ektatischen Bronchiolen sind auf Texturstörungen der Wand und auf eine schlechtere radiärere Verspannung zurückzuführen. Wie die Messungen von RV, alveolärem Restdruck und Cdyn ergeben haben, besteht an den Bronchiolen eine erhöhte Kollapsneigung und eine verstärkte Deformierbarkeit. Die ausgeprägte ventila-

torische Inhomogenität dieser Lungen läßt außerdem den Schluß zu, daß die funktionell wirksamen morphologischen Veränderungen nicht gleichmäßig verteilt sind, so daß auch an einem Bronchiolus durch unterschiedlich ausgeprägte Ver-
spannungsstörungen Wandunregelmäßigkeiten mit Kaliber-
sprüngen denkbar sind. Diese Theorie wird durch die Fest-
stellung untermauert, daß sich in der Gruppe der Raucher-
lungen, in geringem Maß auch an den normalen Lungen, bei
Frequenzsteigerung alineare Beziehungen zwischen Strö-
mungsgeschwindigkeit und Alveolardruck nachweisen ließen.
Aus dieser Beobachtung folgt, daß in peripheren Luft-
wegen sowohl in normalen Lungen, insbesondere aber in
den Raucherlungen, turbulente Strömungen auftreten
können.

Nach den üblichen Modellvorstellungen wird angenommen, daß
in der Lungenperipherie aufgrund geringer Strömungsge-
schwindigkeiten keine Turbulenzen auftreten. Häufig wird
dabei aber die Bedeutung des HAGEN-POISEUILLE'schen Ge-
setzes und die Bedeutung der REYNOLD'schen Zahl, die von
sehr zahlreichen Einflußgrößen bestimmt wird, verkannt.
Nachdem Ergebnis zahlreicher Untersuchungen ist bekannt,
daß bereits bei Ruheatmung die durch das Gesetz von HAGEN-
POISEUILLE beschriebene laminare Strömung im Bronchial-
system nicht vorliegt (WEST u. HUGH-JONES, 1959; LONG et
al., 1962; PESLIN, 1969; OLSEN et al., 1970; FINUCANE et al.,
1975; DRAZEN et al., 1976).

Neben der Tatsache daß dieses Gesetz im Grunde nur für
stationäre Strömungen gültig ist, nicht aber für die
periodische Strömung bei der Atmung, ist erwiesen, daß
Turbulenzen durch Teilungsstellen oder Wandunregelmäßig-
keiten in jedem Teil des Bronchialsystems angefacht werden
können. Diese Tatsache läßt sich aus den Gesetzen der
technischen Strömungslehre leicht ableiten (BOHL, 1975).
Die stärkeren Turbulenzen in der Peripherie der Raucher-

lungen sind mithin auf atemsynchrone Deformierungen der schlechter stabilisierten Bronchiolen zurückzuführen.

6.7. Das Strömungswiderstands- anstiegs-Volumen

Bei Erniedrigung der FRC wurde das Strömungswiderstands-anstiegs-Volumen (volume-resistance-breaking, vrb) bestimmt. Es zeigte sich, daß bei niedriger FRC ein Kollaps der Bronchiolen zu einem Anstieg von R_p und R_t führt, ein Kollaps zentraler Bronchien mit R_c -Anstieg wurde erst bei sehr viel geringerem Lungenvolumen beobachtet.

ISLAM et al. (1978) haben darauf hingewiesen, daß die Messung von vrb gut geeignet ist, eine nachlassende Verspannung im Bronchialsystem nachzuweisen. Als Normwert ergibt sich aus der Gruppenmittelswertkurve der klinischen Messungen von ISLAM et al. für die hier untersuchte Altersspanne ein Wert von etwa 23% des Volumens der VC. Der eigene Mittelwert (21%) stimmt mit dem klinischen Meßwert sehr gut überein.

Für die Gruppe der Raucherlungen ergab sich für vrb mit 28% ein signifikant höherer Mittelwert ($t = 9,52$).

Die Messungen von vrb, die sich prinzipiell mit der klinischen Messung des sog. "closing volume" vergleichen lassen, zeigen eindeutig, daß die Kollapsneigung der Bronchiolen wegen mangelhafter Verspannung in den Raucherlungen sehr viel größer ist als in den normalen Lungen.

Weil angenommen wurde, daß der alveoläre Restdruck ebenfalls von der Verspannung der Bronchiolen bestimmt wird, ist zu erwarten, daß zwischen den Einzelwerten dieses

Druckes und den Werten von v_{rb} eine Korrelation besteht. Wie in Abb. 11 dargestellt ist, bestehen für beide Gruppen signifikante Korrelationen zwischen alveolärem Restdruck und den Werten des Strömungswiderstandsanstiegs-Volumen (%VC).

6.8. Zur Pathogenese der atemmechanischen Veränderungen bei Zigarettenrauchern

Der erhöhte Anteil des peripheren Widerstandes in den Raucherlungen ist nach den eigenen Meßergebnissen in erster Linie als Folge eines Verspannungsverlustes anzusehen. Nach dem Ergebnis morphologischer und morphometrischer Untersuchungen von NIEWOEHNER et al. (1974) finden sich die frühesten und auffälligsten Veränderungen an Raucherlungen an den Bronchiolen, nicht aber an größeren Bronchien. Es wurden dabei Veränderungen beobachtet, die als respiratory bronchiolitis bezeichnet wurden und durch Infiltrate von Lymphozyten, Plasmazellen sowie durch einzelne neutrophile Granulozyten in den Wänden der Bronchiolen gekennzeichnet sind.

Auf die Bedeutung pigmentierter Alveolarmakrophagen, die aus Raucherlungen durch Lungenspülungen gewonnen wurden, haben PRATT et al. (1969) und HARRIS (1970) hingewiesen. Normale Alveolarmakrophagen mit hoher metabolischer Aktivität haben die Fähigkeit, Bakterien zu phagozytieren (HARRIS et al., 1970). An Makrophagen von Rauchern fanden MARROQUE u. PICKREN (1968), HARRIS et al. (1975), KUHN u. SENIOR (1978) sowie andere Untersucher eine reduzierte metabolische Aktivität mit veränderten Enzymaktivitäten und elektronenmikroskopisch nachweisbaren morphologischen

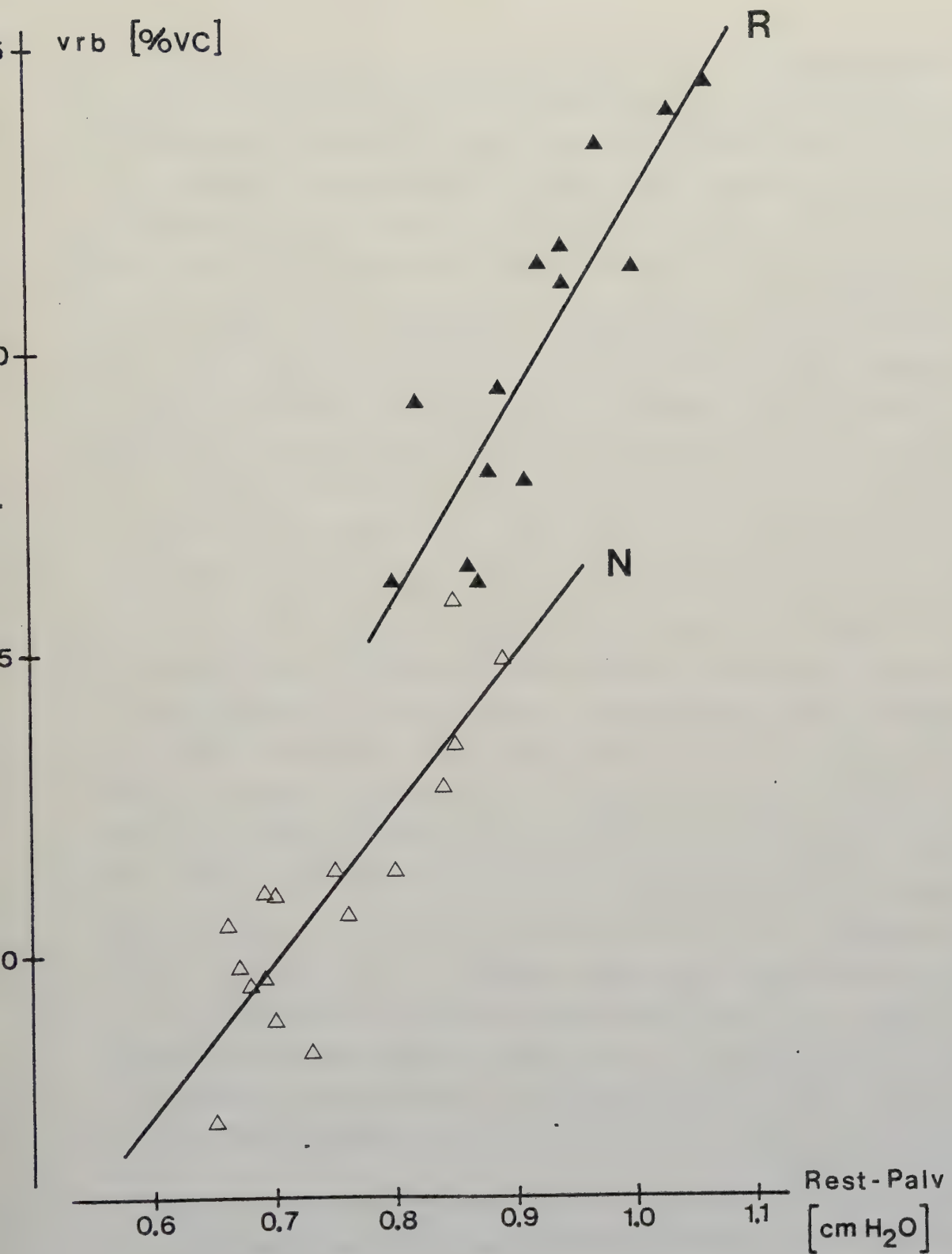


Abb. 11: Korrelation zwischen Strömungswiderstandsanstiegs-Volumen vrb und Rest-Palv an normalen Lungen (N) und Raucherlungen (R), vgl. Text.

Veränderungen.

Im Tierversuch konnten HOIDAL u. NIEWOEHNER (1982) an Hamstern nach Inhalation von Zigarettenrauch nachweisen, daß die Vermehrung pigmentierter Alveolarmakrophagen ebenfalls von einer entzündlichen Reaktion der terminalen Bronchiolen begleitet wird, wie sie auch bei Menschen beobachtet wird.

Übereinstimmend wird von den zitierten Untersuchern angenommen, daß die Schädigung der Raucherlunge in den peripheren Atemwegen beginnt. Dabei kommt es durch die gestörte metabolische Aktivität der Makrophagen und durch die entzündlichen Infiltrate zur Freisetzung von Elastase, die zu einer enzymatischen Schädigung von Epithel und elastischen Fasern führt, ohne daß diese Schädigung in der Frühphase lichtmikroskopisch nachzuweisen ist. Die funktionelle Rückwirkung dieser Schäden an den elastischen Fasern mit Verspannungsverlust der Bronchiolen konnte in der vorliegenden Arbeit eindeutig nachgewiesen werden. Es stellt sich die Frage, ob derartige funktionelle Schädigungen der elastischen Fasern reversibel sind oder ob auch nach Fortfall der schädigenden Noxe eine manifeste und möglicherweise progrediente Schädigung der Atemmechanik zu erwarten ist.

Wie BUIST et al. (1973) nachweisen konnten, waren geringe funktionelle Störungen der Atemmechanik bei Rauchern reversibel, wenn das Rauchen eingestellt wurde. MUSK u. GANDEVIA (1976) berichteten über Veränderungen atemmechanischer Parameter bei Arbeitern, die in einer Detergenfabrik über längere Zeit ein proteolytisches Ferment inhaliert hatten.

Diese sehr differenzierten klinischen Untersuchungen mit Kontrolluntersuchungen zeigten zweifelsfrei, daß durch die Inhalation dieses Enzyms eine selektive Schädigung

der elastischen Fasern entstanden war. Nach Fortfall der Exposition zeigte sich, daß diese Schädigung in den meisten Fällen innerhalb weniger Jahre voll reversibel war.

Es wäre somit bedeutungsvoll, nach einer Methode zu suchen, die es ermöglicht, frühe und möglicherweise reversible Schädigungen bei Rauchern in der Klinik zu diagnostizieren. Die Messungen frequenzabhängiger Veränderungen atemmechanischer Parameter ist klinisch aufwendig und für den Patienten belastend. Als relativ einfache und aussagekräftige Methode bietet sich die von ULMER u. ISLAM angegebene Messung des Strömungswiderstandsanstiegs-Volumen (vrb) an.

7. Zusammenfassung

An isolierten menschlichen Lungen wurden im künstlichen Thorax atemmechanische Messungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten an einer Gruppe von 21 Nichtrauchern ($n = 21$) und von chronischen Zigarettenrauchern ($n = 14$). Um den altersbedingten Einfluß auf die Meßgrößen auszu-schließen, wurden Lungen aus einer Altersspanne ausgewählt, in der keine signifikanten Korrelationen zwischen Lebens-alter und atemmechanischen Parametern zu erwarten waren (30 - 40. Lebensjahr).

Bei den statischen Messungen wurde die Totalkapazität (TLC) als Lungenvolumen bei einem Druck von 25 cm H_2O definiert. Für die Gruppe der Nichtraucher und der Rau-cher fand sich unter dieser Bedingung eine gute Über-einstimmung mit klinischen Normwerten. Signifikante Unterschiede der Werte waren zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar.

Für die Werte des Residualvolumens (RV), das als Kollaps-volumen der Lungen plethysmographisch bestimmt wurde, fand sich für die normalen Lungen eine relativ gute Über-einstimmung mit den klinischen Normwerten. Die Tatsache, daß die entsprechenden Werte an den Raucherlungen signi-fikant über den Normwerten lagen, wurde auf eine ver-stärkte Kollapsneigung der Bronchiolen durch einen Ver-spannungsverlust gedeutet. Eine Analogie zu der klinischen Meßgröße des "closing volume" wurde diskutiert.

Für die Meßwerte der statischen Compliance ergaben sich in beiden Gruppen systematische Abweichungen von klinischen Normwerten, die methodisch begründet sind. Aus der Tat-sache, daß die Compliance-Werte an den Raucherlungen

signifikant über den Werten der normalen Lungen lagen, wurde abgeleitet, daß an den Raucherlungen eine Schädigung der elastischen Fasern vorliegen muß.

Die Messung des alveolären Restdruckes im Lungenkollaps ergab bei den Raucherlungen signifikant höhere Werte als an den normalen Lungen. Dieses Ergebnis und die Tatsache, daß die Einzelwerte des alveolären Restdruckes gut mit den Einzelwerten von RV korrelieren, zeigt, daß ein Kollaps der Bronchiolen die Höhe von RV bestimmt. Bei den Raucherlungen muß dieser Kollaps durch eine geringere Stabilität peripherer Luftwege stärker ausgeprägt sein und erfolgt wahrscheinlich bereits in größeren Bronchiolen.

Durch die statischen Messungen konnte gezeigt werden, daß an den Raucherlungen elastische Fasern geschädigt sind, die einen Verspannungsverlust der Bronchiolen zur Folge haben.

Bei den dynamischen Messungen fand sich an den Raucherlungen bei Ruheatmung (15/min) eine gegenüber den normalen Lungen deutlich erhöhte dynamische Compliance. Es wurde gezeigt, daß bei dieser Frequenz die verminderte Elastizität der Raucherlungen den Wert der Compliance wesentlich beeinflußt. Bei forcierter Atmung (75/min) wurde eine deutliche Abnahme der dynamischen Compliance nachgewiesen. Die Abnahme der Werte war bei den Raucherlungen signifikant stärker als bei den normalen Lungen und ist Ausdruck einer starken ventilatorischen Inhomogenität als Folge eines Verspannungsverlustes der Bronchiolen.

Die getrennte Messung von gesamter Resistance (R_t), zen-

traler Resistance (R_c) und peripherer Resistance (R_p) mit Hilfe der Seitdruckmessungen in Bronchiolen ergab an den normalen Lungen eine Verteilung der Strömungswiderstände, die im Widerspruch zu Messungen anderer Autoren steht.

So ergaben die eigenen Messungen an normalen Lungen bei Ruheatmung einen mittleren Anteil von R_p von 44%. Von WIERICH (1978) wurde ausgeführt, daß diese Diskrepanz im wesentlichen auf methodische Unzulänglichkeiten früherer Untersuchungen zurückgeführt werden muß.

Bei Ruheatmung und bei forcierter Atmung lagen die R_t -Werte der Rauchergruppe signifikant über den Werten normaler Lungen. Insbesondere bei Steigerung der Atemfrequenz wurde deutlich, daß die Zunahme von R_t fast ausschließlich auf einen Anstieg von R_p zurückzuführen war. Der deutlich erhöhte R_p -Anteil in den Raucherlungen wurde auf eine stärkere Deformierbarkeit und auf Kalibersprünge der Bronchiolen mit regionalen Turbulenzen durch eine reduzierte radiäre Verspannung zurückgeführt.

Durch die Messung des Strömungswiderstandsanstiegs-Volumens (volume resistance breaking, vr_b) ließ sich ebenfalls zeigen, daß in den Raucherlungen ein Bronchiolenkollaps bei Erniedrigung der FRC erheblich früher und ausgeprägter auftritt als dies in den normalen Lungen der Fall war.

Für die klinische Diagnose früher Veränderungen an peripheren Luftwegen (small airways disease) ergibt sich nach den vorliegenden Ergebnissen eine gute Aussagekraft, wenn die dynamische Compliance oder die Resistance bei langsamer und bei forcierter Atmung gemessen würde. Derartige Messungen sind klinisch allerdings sehr aufwendig und für

den Patienten lästig. Weitaus einfacher und ebenfalls sehr aussagekräftig ist hingegen auch nach den Ergebnissen der postmortalen Untersuchungen die Messung des vrb, die von ISLAM u. ULMER (1977) entwickelt wurde.

8. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Avery, M.E.,
B.D. Fletcher
The lung and its disorders in
the newborn infant
W.B. Saunders Company, Philadelphia,
London, Toronto 1974
- Bachofen, H.
Physiologie und Pathophysiologie
der Lungenmechanik.
Beitr. Klin. Tuberk. 135, 145 - 160
(1967)
- Bernstein, L.
The elastic pressure-volume curves
of the lungs and thorax of the living
rabbit.
J. Physiol. 138, 473 - 487 (1957)
- Bobbaers, H.,
J. Clement,
J. Pardaens,
K.P. van de Woestijne
Simulation of frequency dependence
of compliance and resistance in
healthy man.
J. Appl. Physiol. 38, 427 - 435 (1975)
- Bönninger, M.
Zur Physiologie und Pathologie der
Atmung.
Z. exp. Path. Ther. 5, 409 - 427 (1909)
- Bohl, W.
Technische Strömungslehre
Vogel-Verlag, Würzburg 1975
- Boyden, A.E.
Observations on anatomy and
development of the lungs.
Lancet 73, 509 - 512 (1953)

- Buist, A.S.,
D.L. van Fleet,
B.B. Ross
A comparison of conventional
spirometric test and the test of
closing volume in an emphysema
screening center.
Am. Rev. Resp. Dis. 107, 735 - 746
(1973)
- Burger jr., E.J.,
P.T. Macklem
Airway closure: demonstration by
breathing 100% O₂ at low lung volumes
and by N₂ washout.
J. Appl. Physiol. 25, 139 -148 (1968)
- Cara, M.
Auswertung einer statistischen
Untersuchung der ventilatorischen
Funktionsgrößen bei normalen
Personen.
Europ. Gemeinschaft für Kohle und
Stahl, Arbeitsdokument 6082/58d
(1958)
- Carson. J.
On the elasticity of the lungs.
Phil. Trans. Roy. Soc. 110, 29 - 44
(1820)
- Cavagna. G.A.,
E.J. Stemmler,
A.B. DuBois
Alveolar resistance to atelectasis.
J. Appl. Physiol. 22, 441 - 452 (1967)
- Cloetta, M.
Untersuchungen über die Elastizität
der Lunge und deren Bedeutung für
die Zirkulation.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 152,
339 - 364 (1913)

- Colebatch, H.J.H.,
B.S. Nail,
C.K.Y. Ng
Computerized measurement of pulmonary
conductance and elastic recoil.
J. Appl. Physiol. 44, 611 - 618 (1978)
- Collet, A.J.,
G. Des Biens
Fine structure of myogenesis and
elastogenesis in the developing
rat lung.
Anat. Rec. 179, 343 - 360 (1974)
- Comroe, J.H.,
R.E. Forster,
A.B. DuBois,
W.A. Briscoe,
E. Carlsen
Die Lunge
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964
- Comroe, J.H.
Physiologie der Atmung.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1968
- Craig, D.B.,
W.M. Wahaba,
H.F. Don,
J.G. Couture,
M.R. Becklage
"Closing volume" and its relationship
to gas exchange in seated and supine
positions.
J. Appl. Physiol. 31, 717 - 721 (1971)
- Dean, R.B.,
M.B. Visscher
The kinetics of lung ventilation.
Amer. J. Physiol. 134, 450 - 468
(1941)
- Dennis, M.W.,
J.S. Douglas,
J.U. Casby,
J.A.J. Stolwijk,
A. Bouhuys
On-line analog computer for dynamic
lung compliance and pulmonary
resistance.
J. Appl. Physiol. 26, 248 - 252 (1969)

- Donders, F.C. Beiträge zum Mechanismus der Respiration und Circulation in gesunden und kranken Zuständen. Z. Ration. Med. 3, 287 - 302 (1853)
- Drazen, J.M.,
S.H. Loring,
R.H. Ingram jr. Distribution of pulmonary resistance: effects of gas density, viscosity and flow rate. J.Appl. Physiol. 41, 388 - 395 (1976)
- Ferris jr., B.G.,
J.Mead,
L.H. Opie Partitioning of respiratory flow resistance in man. J.Appl. Physiol. 19, 653 - 658 (1964)
- Finucane, K.E.,
S.V. Dawson,
P.D. Phelan,
J. Mead Resistance of intrathoracic airways of healthy subjects during periodic flow. J. Appl. Physiol. 38, 517 - 530 (1975)
- Forkert, L.,
L.D.H. Wood,
R.M. Cherniack Effect of gas density and dynamic pulmonary compliance. J.Appl. Physiol. 39, 906 - 910 (1975)
- Fowler, W.S.,
E.R. Cornish jr.,
S.S. Kety Lung function studies: VIII. Analysis of alveolar ventilation by pulmonary N₂-clearance curves. J. Clin. Invest. 31, 40 - 50 (1952)
- Frank, N.R.,
J. Mead,
B.G. Ferris jr. The mechanical behavior of the lungs in healthy elderly persons. J.Clin. Invest. 36, 1680 - 1687 (1957)
- Fry, D.L. Physiologic recording by modern instruments with particular reference to pressure recording. Physiol. Rev. 40, 753 - 788 (1959)

- Giese, W. Die allgemeine Pathologie der
äußeren Atmung.
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie,
Bd. V, 1 402 - 638. Springer-Verlag,
Berlin 1961
- Giese, W., Pulmonary emphysema. Pathogenetic
W. Hartung classification and clinico-pathological
correlation.
Med. thorac. (Respiration) 21,
193 - 203 (1964)
- Gomez, D.M. A physico-mathematical study of
lung function in normal subjects
and in patients with obstructive
pulmonary diseases,
Med. thorac. (Respiration) 22,
275 - 294 (1965)
- Gruenwald, P. The significance of pulmonary
hyaline membranes in newborn
infants.
J. Am. Med. Ass. 166, 621 - 623 (1958)
- Hamm, J., Vergleichende Untersuchungen der
R. Wettengel, Atemmechanik bei normaler Lungen-
H. Fabel funktion, obstruktiven und
restriktiven Ventilationsstörungen.
Z. klin. Med. 157, 133 - 155 (1962)

- Hansen, J.E.,
E.P. Ampaya
Human air spaceshapes, sizes,
areas and volumes.
J. Appl. Physiol. 38, 990 - 995
(1975)
- Harris, J.O.,
G.N. Olsen,
J.R. Castle,
S.A. Maloney
Comparison of proteolytic enzyme
activity in pulmonary alveolar
macrophages and blood leukocytes
in smokers and nonsmokers.
Am. Rev. Resp. Dis. 111, 579 - 586
(1975)
- Hartung, W.
Über Ausmaß und funktionelle
Bedeutung des Elastizitätsverlustes
bei verschiedenen Lungenerkrankungen.
Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Pathol.
120, 178 - 213 (1959)
- Hartung, W.
Histomechanik der Ventilations-
störungen.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 44, 46 - 54
(1960)
- Hartung, W.,
K. Büttinghaus
Messungen der dynamischen Volumen-
dehnbarkeit isolierter normaler
menschlicher Lungen.
Med. thorac. (Respiration) 24,
(348 - 370 (1967)
- Hogg, J.C.,
P.T. Macklem,
W.M. Thurlbeck
Site and nature of airway obstruction
in chronic obstructive lung disease.
New Engl. J. Med. 278, 1355 - 1360
(1968)

- Hogg, J.C.,
J. Williams,
J.B. Richardson,
P.T. Macklem,
W.M. Thurlbeck
Age as factor in the distribution
of lower-airway conductance and
in the pathologic anatomy of
obstructive lung disease.
New. Engl. J. Med. 282, 1283 -
1287 (1970)
- Hoidal, J.R.,
D.E. Niewoehner
Lung phagocyte recruitment and
metabolic alterations induced by
cigarette smoke in humans and in
hamsters.
Am. Rev. Respir. Dis. 126, 548 -
552 (1982)
- Holland, J.,
J. Milic-Emilie,
P.T. Macklem,
D.V. Bates
Regional distribution of pulmonary
ventilation and perfusion in elderly
subjects.
J. Clin. Invest. 47, 81 - 92 (1968)
- Hoppin jr., F.G.,
G.C. Lee,
S.V. Dawson
Properties of lung parenchyma in
distorsion.
J. Appl. Physiol. 39, 742 - 751
(1975)
- Horsefield, K.,
C. Cumming
Morphology of the bronchial tree
in man.
J. Appl. Physiol. 24, 373 - 383
(1968)
- Hutchinson, J.
On the capacity of the lungs and
on the respiratory function.
Med. Chir. Trans. 29, 127 - 148
(1846)

- Hyatt, R.E.,
R.E. Wilcox
Extrathoracic airway resistance in man.
J. Appl. Physiol. 16, 326 - 330
(1961)
- Ingram jr., R.H.,
D.P. Schilder
Association of a decrease in dynamic compliance with a change in gas distribution.
J. Appl. Physiol. 23, 911 - 916
(1967)
- Ingram jr., R.H.,
C.F. O'Cain
Frequency-dependence of compliance in apparently healthy smokers versus nonsmokers.
Bull. Physo-Pathol. Resp. 7,
195 - 210, (1971)
- Islam, M.S.,
W.T. Ulmer
Der Strömungswiderstand in den Atemwegen und das Lungenvolumen.
Dtsch. med. Wschr. 102, 1187 - 1190 (1977)
- Islam, M.S.,
K. Buckup,
W.T. Ulmer
Altersabhängigkeit der mechanischen Eigenschaften der Lunge.
Dtsch. med. Wschr. 103, 1482 - 1485 (1978)
- Jäger, L.
Beziehungen zwischen mechanischer und ventilatorischer Inhomogenität.
Beitr. klin. Tuberk. 135, 270 - 276
(1967)

- Jaquet, A. Zur Mechanik der Atembewegungen.
Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.
Suppl., 309 - 322 (1908)
- Kluge, A. Oberflächenspannung in der Lunge.
Ergeb. Lungen- und Tuberk.-Forschung,
Bd. XVI, 10 - 69 (1967)
- Krahl, V.E. Microscopic anatomy of the lungs.
Am. Rev. Resp. Dis. 80, 24 - 44
(1959)
- Kuhn III, C.,
R.M. Senior The role of elastase in the develop-
ment of emphysema.
Lung 155, 185 - 197 (1978)
- Liebermeister, G. Zur normalen und pathologischen
Physiologie der Atmungsorgane.
I. Über das Verhältnis zwischen
Lungendehnung und Lungenvolumen.
Zbl. allg. Pathol. 18, 644 - 662
(1907)
- Long, E.C.,
W.E. Hull,
E.L. Gebel Respiratory dynamic resistance.
J. Appl. Physiol. 17, 609 - 612
(1962)
- Macklem, P.T.,
M.R. Becklage The relationship between the mecha-
nical and diffusing properties of the
lung in health and disease.
Am. Rev. Resp. Dis. 87, 47 - 56
(1963)

Macklem, P.T.,
J.Mead

Resistance of central and peripheral
airways measured by a retrograde
catheter.
J. Appl. Physiol. 22, 395 - 401
(1967)

Macklem, P.T.,
J.C.Hogg,
W.M. Thurlbeck

The flow resistance of central and
peripheral airways in human lungs.
In: Form and Function in the Human
Lung, edited by G. Cumming and
L.B. Hunt. Williams & Wilkins Co.,
Baltimore 1968

McFadden jr., E.R.
R. Kiker,
B. Holmes,
W.J. de Groot

Small airway disease. An assessment
of the tests of peripheral airway
function.
Am. J. Med. 57, 171 - 182 (1974)

Mead, J.,
I. Lindgren,
E.A. Gaensler

The mechanical properties of the
lungs in emphysema.
J. Clin. Invest. 34, 1005 - 1016
(1955)

Mead, J.

Mechanical properties of lung.
Physiol. Rev. 41, 281 - 330 (1961)

Mead, J.,
T. Takishima,
D. Leith

Stress distribution in lungs:
a model of pulmonary elasticity.
J. Appl. Physiol. 28, 596 - 608
(1970)

- Meier-Sydow, J.,
W. Schmidt,
W. Beck,
St.W. Bender,
R. Dierkesmann,
F.H. Hertle
Lungenfunktionsprüfungen.
Diagnostik 3, 318 - 321 (1970)
- Milic-Emili, J.,
J. Mead,
J.M. Turner,
E.M. Glausner
Improved technique for estimating
pleural pressure from esophageal
balloons.
J. Appl. Physiol. 19, 207 - 221
(1964)
- Milic- Emili, J.
Pulmonary statics.
In: A.C. Guyton and Widdicomb
Respiratory Physiology, Series 1, vol 2
Butterworth and Co. and University Park
Press, London and Baltimore 1974
- Miller, J.A.,
P.C. Pratt,
M.P. Capp
Human bronchial and bronchiolar
compressibility measured by postmortem
Bronchography.
Lab. Invest. 29, 465 - 477 (1973)
- Mills, R.J.,
G. Cummings,
P. Harris
Frequency-dependent compliance at
different levels of inspiration in
normal adults.
J. Appl. Physiol. 18, 1061 - 1064
(1963)
- Mithoefer, J.C.
Breath holding.
In: Handbook of Physiology.
Respiration. Vol. II. Washington 1965

- Mount, L.E. The ventilation flow-resistance
and compliance of rat lungs.
J. Physiol. 127, 157 - 167 (1955)
- Murphy, B.G.,
J. Dosman,
F. Bode,
P.T. Macklem A dynamic compliance computer:
comparison of on-line results with
manual calculations in man.
J. Appl. Physiol. 36, 629 - 633
(1974)
- Musk, A.W.,
B. Gandevia Loss of pulmonary elastic recoil
in workers formerly exposed to
proteolytic enzyme (alcalase) in
the detergent industry.
Brit. J. Ind. Med. 33, 158 - 165
(1976)
- Neergard v., K. Neue Auffassungen über einen
Grundbegriff der Atemmechanik.
Die Retraktionskraft der Lunge,
abhängig von der Oberflächenspannung
in den Alveolen.
Z. Ges. Exp. Med. 66, 373 - 394
(1929)
- Niewoehner, D.E.,
J. Kleinerman,
D.B. Rice Pathologic changes in the peripheral
airways of young cigarette smokers.
New Engl. J. Med. 291, 755 - 758
(1974)
- Niewoehner, D.E.,
J. Kleinerman Morphologic basis of pulmonary
resistance in the human lung and
effects of aging.
J. Appl. Physiol. 36, 412 - 418
(1974)

- Olson, D.E.,
G.A. Dart,
G.F. Filley
Pressure drop and fluid flow
regime of air inspired into the
human lung.
J. Appl. Physiol. 28, 482 - 494
(1970)
- Otis, A.B.,
W.D. Fenn,
H. Rahn
Mechanics of breathing in man.
J. Appl. Physiol. 2, 592-607
(1950)
- Otis, A.B.,
C.B. McKerrow,
R.A. Bartlett,
J. Mead,
M.B. McIlroy,
N.B. Selverstone,
E.P. Radford jr.
Mechanical factors in distribution
of pulmonary ventilation.
J. Appl. Physiol. 8, 427 - 443
(1956)
- Paine, J.R.
The clinical measurement of pulmo-
nary elasticity.
J. thorac. Surg. 9, 550 - 567 (1940)
- Pardaens, J.,
K.P. van de Woestijne,
J. Clement
A physical model of expiration.
J. Appl. Physiol. 33, 479 - 490
(1972)
- Pare, P.D.,
R. Boucher,
M.C. Michoud,
J.C. Hogg
Static lung mechanics of intact
and excised rhesus monkey lungs
and lobes.
J. Appl. Physiol. 44, 547 - 552
(1978)

- Park, S.S.,
D.H. Yoo,
M. Janis,
M.H. Williams jr.
Postmortem evaluation of airflow
limitation in obstructive disease.
J. Appl. Physiol. 27, 308 - 312
(1969)
- Park, S.S.,
I.P. Goldring,
C.S. Shim,
M.H. Williams jr.
Mechanical properties of the lung
in experimental pulmonary emphysema.
J. Appl. Physiol. 26, 738 - 744
(1969)
- Pearce, D.H.,
H.T. Milhorn,
G.H. Holloman jr.,
W.J. Reynolds
Computer-based system for analysis
of respiratory responses to
exercise.
J. Appl. Physiol. 42, 968 - 975
(1977)
- Peslin, R.
Theoretical analysis of airway
resistances on an inhomogenous lung.
J. Appl. Physiol. 24, 761 - 767
(1969)
- Petty, T.L.,
R. Miercort,
S. Ryan,
T. Vincent,
G.F. Filley,
R.S. Mitchell
The functional and bronchographic
evaluation of postmortem human
lungs.
Am. Rev. Resp. Dis. 92, 450 - 458
(1965)
- Pratt, P.C.,
A. Haque,
G.A. Klugh
Correlation of postmortal function
and structure in normal and
emphysematous lungs.
Am. Rev. Resp. Dis. 83, 856 - 865
(1961)

Pratt, P.C.,
G.A. Klugh

A technique for the study of ventilatory capacity, compliance, and residual volume of excised lungs and for fixation, drying, and serial sectioning in the inflated state

Am. Rev. Resp. Dis. 83, 690 - 695 (1961)

Pratt, P.C.,
D. Jutabha,
G.A. Klugh

Quantitative relationship between structural extent of centrilobular emphysema and postmortem volume and flow characteristics of lungs.

Med. Thorac. (Respiration) 22, 197 - 208 (1965)

Pratt, S.A.,
T.N. Finley,
M.H. Smith

A comparison of alveolar macrophages and pulmonary surfactant obtained from the lungs of human smokers and non-smokers by endobronchial lavage.

Anat. Rec. 163, 497 - 508 (1969)

Radford jr., E.P.

Static mechanical properties of mammalian lungs.

In: W.O. Fenn, H. Rahn: Handbook of Physiology. Respiration. Vol.II, Washington 1964

Rahn, H.,
Otis, A.B.,
L.E: Chadwick,
W.O. Fenn

The pressure-volume diagram of the thorax and the lung.

Am. J. Physiol. 146, 161 - 169 (1946)

Recklinghausen v., H.

Über die Atemgröße des Neugeborenen. Pflügers Arch. 62, 451 - 493 (1869)

- Rohrer, F. Der Strömungswiderstand in den menschlichen Atemwegen und der Einfluß der unregelmäßigen Verzweigung des Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken.
Pflügers Arch. Physiol. 162, 226 - 299 (1915)
- Rohrer, F. Physiologie der Atembewegung.
In: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.
Hrsg. Bethe-Bergmann-Embsen.
Springer-Verlag, Berlin 1925
- Rossier, P.H.,
A. Bühlmann,
K. Wiesinger Physiologie und Pathophysiologie der Atmung.
Springer-Verlag, Berlin 1958
- Sachs, L. Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag, Berlin 1969
- Saibene, F.,
J. Mead Frequency dependence of pulmonary quasistatic hysteresis.
J. Appl. Physiol. 26, 732 - 737 (1969)
- Sasaki, H.,
T. Takishima,
T. Sasaki Influence of lung parenchyma on dynamic bronchial collapsibility of excised dog lungs.
J. Appl. Physiol. 42, 699 - 705 (1977)
- Scarpelli, E. M. The Surfactant System of the Lung.
Lea & Febiger, Philadelphia 1968

- Silvers, G.W.,
J.C. Maisel,
T.L. Petty,
R.S. Mitchell,
G.F. Filley
Central airway resistance in
excised emphysematous lungs.
Chest 61, 603 - 612 (1972)
- Silvers, G.W.,
J.C. Maisel,
T.L. Petty,
G.F. Filley,
R.S. Mitchell
Flow limitation during forced
expiration in excised human lungs.
J. Appl. Physiol. 36, 737 - 744
(1974)
- Sonne, C.
Untersuchungen über die relative
Weite der Bronchiolen bei der
verschiedenen Luftspannung der
Lungen.
Acta Med. Scand. 58, 313 - 341
(1923)
- Soto, R.J.,
H.V. Forster,
B. Rasmussen
Computerized method for analyzing
maximum and partial expiratory
flow-volume curves.
J. Appl. Physiol. 39, 315 - 317
(1975)
- Schoedel, W.
Physikalische Grundlagen des
Atemnotsyndroms.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 55,
2 - 12 (1971)
- Staub, N.C.
Interdependence of pulmonary
structure and function.
Anesthesiology 24, 831 - 854 (1963)

- Stigol, L.C.,
G.E. Vawter,
J.Mead
Studies on elastic recoil of the lung in a pediatric population.
Am. Rev. Resp. Dis. 105, 552 - 561
(1972)
- Thurlbeck, W.M.
Post-mortem lung volumes.
Thorax 34, 735 - 739 (1979)
- Ulmer, W.T.,
F. Hertle,
L. Krauss,
X.A. Malikosis
Untersuchungen über die inter-alveoläre Ventilation und über die Lageabhängigkeit des Ventilations/Perfusionsverhältnisses in der Lunge.
Pflügers Arch. Physiol. 275, 628 - 645 (1962)
- Ulmer, W.T.,
G. Reichel,
D. Nolte
Die Lungenfunktion.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1976
- Vellody, V.P.S.,
M. Nassery,
K. Balasaraswathi,
N.B. Goldberg,
J.T. Sharp
Compliance of human rib cage and diaphragm-abdomen pathways in relaxed versus paralyzed states.
Am. Rev. Resp. Dis. 118, 479 - 491 (1978)
- Warwick, R.,
P.L. Williams
Gray's Anatomy.
Longman, Edingburgh 1973
- Weibel, E.R.
Morphometry of the Human Lung.
Academic Press Inc., Publishers,
New York, Springer-Verlag Berlin
1963

- Weibel, E.R.,
J. Gil
Electron microscopic demonstration
of an extracellular duplex lining
layer of alveoli.
Resp. Physiol. 4, 42 - 57 (1968)
- Wenner, J.
Klinische Erscheinungsform des
Atemnotsyndroms.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 12 - 21
(1971)
- West, J.B.,
P. Hugh-Jones
Patterns of gas flow in the upper
bronchial tree.
J. Appl. Physiol. 14, 753 - 759
(1959)
- Whimster, W.F.,
A.J. Macfarlane
Normal lung weights in a white
population.
Am. Rev. Resp. Dis. 110, 478 - 483
(1974)
- Wierich, W.
Untersuchungen zur Atemmechanik
von Früh- und Neugeborenen.
II. Dynamische Messungen an
isolierten Lungen.
Respiration, 34, 21 - 30 (1977)
- Wierich, W.
Erfassung und Auswertung atem-
mechanischer Größen an isolierten
Lungen mit Hilfe eines Daten-
erfassungssystems.
Atemwegs- und Lungenkrankh. 4,
201 - 204 (1978)

- Wierich, W.,
W. Hartung
Measurements of total and intra-
bronchial resistances in normal
and diseased isolated lungs.
Bronchopulm. Vol. XXIX, 2,
116 - 123 (1979)
- Wierich, W.
Atemmechanische Untersuchungen an
isolierten Lungen unter besonderer
Berücksichtigung der Strömungswider-
stände und Verteilungsstörungen
Habilitationsschrift, 1979
- Wierich, W.
Atemmechanische Befunde an
isolierten menschlichen Lungen
mit Surfactantschäden.
Prax. Pulmol. 34, 348 - 355 (1980)
- Woestijne, van de, K.P.
Spécificité des tests proposés
pour le dépistage de la maladie
des petites voies aériennes.
Bull. Europ. Physiopath. Resp. 12,
477 - 486 (1976)
- Wohl, M.E.B.,
J. Turner,
J. Mead
Static volume-pressure curves of
dog lungs - in vivo and vitro.
J. Appl. Physiol. 24, 348 - 354
(1968)
- Woolcock, A.J.,
N.J. Vincent,
P.T. Macklem
Frequency-dependence of compliance
as a test for obstruction in the
small airways.
J. Clin. Invest. 48, 1097 - 1106
(1969)

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name, Vorname: Karbowski, Adolf
Geburtstag und -ort: 3. August 1954, Münster
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet seit 10. September 1976
mit Ursula Karbowski, geb. Dieminger
(Sonderschullehrerin)
Adresse: Rektoratsweg 111, 44 Münster

Ausbildung

Volksschule: 1961 -65, vier Klassen der Volksschule
Kinderhaus (Münster)
Gymnasium: 1965 - 73, neun Klassen des städt.
Ratsgymnasiums Münster (neusprachl.
Zweig), abgeschlossen mit der all-
gemeinen Hochschulreife
Studium: WS 1973/74 - SS 1974, zwei Semester
an der Wilhelmsuniversität Münster:
Chemie, Mathematik
WS 1974/75 - Oktober 1980
12 Semester an der Ruhr-Universität-
Bochum Humanmedizin
ärztliche Vorprüfung: August 1976
1. Teil des Staatsexamens: August 1977
2. Teil des Staatsexamens: August 1978
Prakt. Jahr: Marienhospital Herne
3. Teil des Staatsexamens: Oktober 1980

Berufliche Tätigkeiten: vom 1.11.1980 - 30.9.1981 Assistenz-
arzt in der Abteilung für Anaesthesie
des Johanneshospital Dortmund,
Chefarzt Prof. Dr. Purschke
vom 1.10.1981 - 31.3.1982 Assistenz-
arzt in der Abteilung für Allgemein-
und Neurochirurgie des Clemenshos-
pitals Münster,
Chefarzt Prof. Dr. Tiwisina
seit 1.4.1982 Assistenzarzt in der
Abteilung für Unfallchirurgie des
Marienhospitals Osnabrück,
Chefarzt dr. Dreisilker

Adolf Harbowski

